

2008년 미국간학회 하이라이트

B형간염의 치료 관련 분야

계명대학교 의과대학 내과학교실

장 병 국

Topics related to the therapy of hepatitis B

Byoung Kuk Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

2008년 미국간학회(The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases)에서는 만성 B형간염의 치료에 대해 약 120여 편의 연제(plenary session 2편, poster 118 편)들이 발표되었다. 주로 다양한 항바이러스 제제에 대한 대규모 임상시험의 결과들이 발표되어 향후 만성 B형간염의 치료의 방향을 예측할 수 있었다. 이번 학회에서는 국내의 연구자들도 우수한 연제를 많이 발표하였으며, 특히 클레부딘 치료에 대한 내용이 많았다. 좋은 연제들이 많았으나 지면의 제한으로 주로 우수 발표로 선정된 연제와 개인적으로 관심을 끌었던 연제를 소개하고자 한다.

1. HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 2년간 테노포비어로 치료받거나 아데포비어 치료 후 테노포비어로 전환한 결과(102 연구): 예비 분석¹

테노포비어는 뉴클레오타이드 유사체로 매년 150만 명의 HIV-1 환자의 치료로 안정성이 확인되었고, 유럽에서 최근 만성 B형간염의 치료에 사용이 승인되었다.

대상 환자는 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자를 무작위 이중맹검 방법으로 2:1의 비율로 매일 테노포비어 300 mg (250명), 아데포비어 10 mg (125

명)으로 치료하였다. 48주 치료 후 조직검사를 시행하고 개방표지시험(open-label)으로 전환하여 테노포비어를 이후 7년간 치료하기로 하고, 72주 혹은 이후에 hepatitis B virus (HBV) DNA가 400 copies/mL 이상일 경우 엠트리시타빈+테노포비어 치료를 선택할 수 있도록 하였다. 96주에 89% (335/375) 환자들이 연구에 참여하고 있었다.

연구 결과, 처음 아데포비어로 48주간 치료하고 테노포비어로 전환한 환자는 모두 96주에 HBV DNA가 400 copies/mL 이하였다. 아데포비어로 48주 치료 후 HBV DNA가 400 copies/mL 이상인 환자(35명)와 HBV DNA 400 copies/mL 이하로 안정된 환자(77명)는 모두 테노포비어로 전환 후 좋은 반응을 보였다. ITT 분석으로 48주에 아데포비어에서 테노포비어로 전환한 환자의 89%에서 96주에 HBV DNA가 400 copies/mL 이하였다. 처음 48주간 테노포비어로 치료한 환자에서는 ITT 분석으로 90%에서 96주에 HBV DNA가 400 copies/mL 이하였다(98% observed data). 전체적으로 매우 적은 경우에서(-1%) 72주 이후 개방표지시험으로 엠트리시타빈-테노포비어 치료를 시작하였다. 전체 대상 환자 중 96주에 HBV DNA 400 copies/mL 이상으로 나와 개방표지시험으로 2년까지 치

료를 계속한 경우는 4명뿐이었다. 96주에 평균 ALT 값은 37 U/mL로 아데포비어-테노포비어와 테노포비어-테노포비어 환자에서 비슷하였으며 HBsAg 소실을 보인 환자는 없었다. 7%의 환자에서 48주와 96주 사이에 치료를 중단하였으며, 두 명의 환자는 유해 효과로 치료를 중단하였다(간세포암 1명, 피로감/주의력 집중 장애/어지러움 1명). 2년 동안 1명의 환자는 담관암으로 사망하였다. 2년 동안 신장에 대한 안정성은 좋았으며, 1명의 환자에서 테노포비어 300 mg을 이틀에 한 번 투여함으로써 혈청 creatinine과 creatinine clearance가 정상화되었다.

결론: 테노포비어는 강력하고 지속적인 바이러스 억제를 보였고 96주간 약내성이 좋았다. 아데포비어 48주 치료 후 테노포비어로의 전환은 의미 있는 추가적인 바이러스 억제효과를 보였으며 테노포비어로 96주간 치료한 것과 비슷한 반응을 보였다.

2. 145명의 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어 add-on 치료의 4년 성적: 저위험의 아데포비어에 대한 유전자형 내성(genotypic resistance)과 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)의 예방²

라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어+라미부딘으로 장기간 치료 시 아데포비어 내성 발생의 위험도를 알아보려고 하였다.

145명의 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자(간경변 73%, HBeAg 음성 86%, 유전형 D 92%)를 대상으로 아데포비어 10 mg과 라미부딘 100 mg을 투여하고 55개월을 추적검사하였다.

연구 결과, 모두 81%(116명)에서 HBV DNA가 음전되었으며(1~5년, 58%, 68%, 78%, 88%, 86%), 84%에서 ALT 수치가 정상화되었다. 처음 4%(6명)에서 181번(1명 rtA181V, 5명 rtA181T) 부위에 변위가 발견되었으며, 이 중 5명은 복합치료 중 PCR 음성이 되었고, 1명은 36개월 치료 후 불완전 반응을 보여 테노포비어+라미부딘으로 구조요법을 시행하였다. 치료 중 추가로 2%(3명)에서 rtA181T 변이가 발생하였으나, 치료 중 2명에서는 HBV

DNA가 음전되었다. 연구 기간 중 N236T 변이는 발생하지 않았다. 전체적으로 모두 9명에서 181번 부위에 변위가 발생하였으며, 이 중 7명에서 HBV DNA가 음전되었다. 연구 기간 중 PCR이 양성으로 남아 있던 29명 중 1명(3%)에서 A181T 변이가 일시적으로 나타났으나 바이러스는 지속적으로 감소하였다. 23명(16%)에서 혈청 creatinine이 기저치보다 0.5 mg 이상 상승하여 신기능이 회복될 때까지 48시간마다 아데포비어 10 mg 투여로 감량하였다.

결론: 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어-라미부딘 복합치료는 아데포비어에 대한 유전자형 내성의 발생을 최소화시키고, 바이러스 돌파현상을 4년까지 예방하였다.

3. 라미부딘 내성 만성 B형간염을 가진 환자에서 장기간 아데포비어와 라미부딘 복합치료 시 신기능장애와 고혈압의 고위험성³

라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어 add-on 치료의 장기간 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

아데포비어+라미부딘으로 치료받은 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자 271명(남자 213명, 평균 55세, Child-Pugh 점수 A/B 간경변 184명, creatinine 중앙값 0.8 mg/dL, creatinine clearance 중앙값 87 mL/min)을 대상으로 하였으며 모두 치료 전 신기능은 정상이었고 6개월 이상(7~77개월, 중앙값 32개월) 치료하였다. 환자들은 3개월마다 검사실검사, 임상적 검사, 혈압을 측정하였다. 신기능장애는 혈청 creatinine이 치료 전보다 0.5 mg/dL 이상 증가하여 아데포비어 용량을 매일 10 mg에서 이틀마다 10 mg으로 감량하여 투여한 것으로 정의하였다. 고혈압은 현재의 가이드라인을 따랐다.

연구 결과, 31(11%)명의 환자에서 평균 23개월(7~60개월) 치료 후 신기능장애를 보였다. 6개월(1~30개월) 동안 용량 감량 후 혈청 creatinine은 1.6±0.3에서 1.3±0.2로 의미 있게 감소하였으며 ($P<0.001$), 신기능이 더 악화된 환자는 없었다. 한 명의 환자에서 1 log₁₀ 이상 바이러스가 증가되었

으나 rtN236T 혹은 rtA181T/V 변이는 관찰되지 않았으며, 나머지 모든 환자에서는 혈청 HBV DNA가 측정되지 않거나 안정된 상태로 유지되었다. 치료 전 고혈압이 없었던 221명의 환자 중 25명(11%)에서 평균 15개월(3~47개월)의 치료 후 경중등도($\geq 140 \sim 90$ mmHg)의 고혈압이 발생하여 치료가 필요하였다. 5명의 환자에서는 신기능장애에 앞서 고혈압이 발생하여 두 가지 부작용을 모두 보였다. 4년간 신기능장애와 고혈압의 누적발생률은 18%였다.

결론: 장기간 아테포비어+라미부딘으로 치료받는 환자에서는 신기능 장애와 고혈압 발생에 대한 주의 깊은 감시가 필요하다.

4. 클레부딘은 HBeAg 양성 만성 B형간염에서 라미부딘보다 효과가 우수하다⁴

이 연구는 만성 B형간염 환자에서 무작위 맹검 방법으로 클레부딘과 라미부딘으로 48주간 치료 후 효능과 안전성을 비교하고자 하였다.

대상 환자는 이전에 치료를 받은 적 없으며, HBV DNA $\geq 3,000,000$ copies/mL, $1.0 \leq \text{ALT} < 10$ 배인 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 하였다. 48주간 치료를 한 총 55명(클레부딘군 29명, 라미부딘군 26명)을 대상으로 하였으며, 48주 치료 후 동의를 한 21명의 환자를 대상으로 추가적으로 클레부딘으로 24주간 치료를 하였다.

연구 결과, 클레부딘군은 라미부딘군에 비해 48주에 우수한 바이러스 억제효과를 보였다[중앙값 4.7(3.3-6.2) vs. 3.2(0.2-5.7) log copies/mL, $P < 0.01$]. 혈청 HBV DNA가 300 copies 이하인 경우는 클레부딘군과 라미부딘군에서 32주에 59%, 32%, 48주에 72%, 46%였다. HBeAg 혈청전환은 48주에 클레부딘군에서 17%, 라미부딘군에서는 8%였다. 라미부딘군에서 바이러스가 다시 증가한 9명의 환자에서 라미부딘 내성이 발생하였으나, 클레부딘군에서는 48주 치료기간 중 변이가 발생하지 않았다. 72주에 클레부딘군 중 82%(11명)에서 HBV DNA가 300 copies/mL 이하였다. 라미부딘으로 48주 치료 후 클레부딘으로 바꾸어 24주간 치료한 환

자에서 바이러스 농도는 더욱 감소하였으며(기저 치료부터 4.2 log copies/mL), 80%에서 바이러스가 검출되지 않았다.

결론: HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 클레부딘 30 mg으로 48주간 치료 결과 라미부딘 100 mg으로 치료한 것보다 바이러스 돌파현상 없이 우수한 바이러스 억제를 보였으나, 라미부딘군에서는 48주 치료기간 동안 31%의 환자에서 라미부딘 내성을 보였다.

5. 102와 103 연구에 참여한 아시아 지역의 HBeAg 양성과 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 테노포비어와 아테포비어 비교⁵

102 연구(HBeAg 양성)와 103 연구(HBeAg 음성)에 참여한 아시아 지역의 만성 B형간염 환자에서 효과와 안전성을 비교하고자 하였다.

환자는 무작위 이중맹검 방법으로 2:1의 비율로 하루에 테노포비어 300 mg 혹은 아테포비어 10 mg을 48주간 사용하였다. 대상 환자는 ALT가 정상보다 높고 HBeAg 음성은 HBV DNA $> 100,000$ copies/mL, HBeAg 양성은 HBV DNA $> 1,000,000$ copies/mL인 경우로 하였다. 바이러스반응(HBV DNA < 400 copies/mL), 생화학적 반응(ALT 정상), 조직학적 반응(Knodell necroinflammation이 섬유화의 악화 없이 적어도 2점 이상 감소)을 ITT 분석법을 이용하여 분석하였다.

연구 결과, 189명의 아시아 환자들이 두 연구에 등록되었으며(테노포비어 127명; 아테포비어 62명), 94명은 HBeAg 음성, 95명은 HBeAg 양성이었다. 평균 나이는 40세였으며 남자가 68%였다. 치료 전 HBV DNA의 평균치는 테노포비어군이 7.55 log copies/mL, 아테포비어군이 7.88 log copies/mL였으며, Knodell necroinflammatory score는 테노포비어군이 8.6, 아테포비어군이 8.7점이었다. 간경변은 테노포비어군이 18%, 아테포비어군이 21%였다. 대부분의 환자는 HBV 유전자형 B 혹은 C (89% 테노포비어, 90% 아테포비어)였고, A와 D는 테노포비어군이 11%, 아테포비어군이 8%였다. 48주 치료 후 HBV DNA < 400 copies/mL는 테노포

Table 1. Summary of efficacy endpoints at 48 weeks in peginterferon group and adefovir group

Results at 48 wks	PEG IFN α-2a N=155(%)	Adefovir N=80(%)	P
HBeAg clearance	22 (14.2%)	4 (5.0%)	0.033
HBe seroconversion	14 (9.0%)	2 (2.5%)	0.040
HBV DNA <400	44 (28.4%)	23 (28.8%)	0.953
HBsAg clearance	6 (3.9%)	0 (0.0%)	0.098
HBsAg seroconversion	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1
qHBsAg reduction (log ₁₀ IU/mL)	-0.92	-0.35	<0.001

PEG IFN α-2a, Peginterferon α-2a.

비어균에서 85%, 아데포비어균에서 42%로 테노포비어균에서 의미 있게 높았다($P<0.001$). ALT 정상은 테노포비어균은 72%, 아데포비어균은 65%였으며, 조직학적 반응은 테노포비어균이 77%, 아데포비어균이 71%였다. 테노포비어 혹은 아데포비어로 치료한 환자 중 16%에서 처음 48주 동안 HBeAg 혈청전환이 나타났다.

결론: 아시아 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 48주간 치료한 무작위 연구에서 테노포비어는 아데포비어에 비해 우수한 효과를 보였으며 비슷한 안전성과 내약성을 보였다. 효과와 안전성은 다른 연구와 비슷한 결과를 보였다.

6. 라미부딘 내성을 보인 HBeAg 양성인 환자에서 Peginterferon α-2a와 아데포비어의 효과와 안전성 비교: 전향적 무작위 연구 분석⁶

라미부딘으로 치료한 환자의 경우 통상적으로 70% 이상이 5년 후 내성이 발생한다. 일단 내성이 발생하면 항바이러스치료로 얻을 수 있는 임상적인 이득은 상당 부분 상쇄될 수밖에 없다. 이런 경우 구제요법도 뉴클레오타이드 유사체의 교차내성으로 인하여 상당 부분 제한될 수밖에 없다. HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 중, YMDD 변이를 보이는 라미부딘 내성 환자에서 Peginterferon α-2a와 아데포비어의 효과와 안전성을 비교하였다.

YMDD 변이를 보이는 라미부딘 내성 환자 235명을 2:1의 비율로 Peginterferon α-2a 180 ug을 1주에 한 번씩 48주간 그리고 아데포비어 10 mg을 매일 72주간 복용하는 환자군으로 구분하여 진행

하였다. 모든 환자들은 처음 12주간 라미부딘 100 mg을 매일 계속하여 복용하였다. 혈청 HBeAg level은 Architect assay를 사용하여 치료 전, 24주, 48주에 측정하여 치료효과를 측정하였다.

연구 결과, HBeAg 혈청전환율은 Peginterferon α-2a 치료군에서 높았으며(9.4% vs 2.5%), HBeAg 혈청전환 환자 중 HBsAg 소실률도 페그인터페론 치료군에서 42.9%로 높았다(표 1). 페그인터페론 치료군의 경우 아데포비어균에 비하여 24주, 48 주 후의 HBsAg level 감소율도 유의하게 높았다($P<0.001$). 급성 악화의 빈도는 Peginterferon α-2a을 대상으로 한 기존의 연구와 비슷하였다.

결론: Peginterferon α-2a는 아데포비어 치료 환자군보다 HBeAg 혈청전환율이 높고 HBsAg level의 감소 효과가 우수하여 YMDD 변이 라미부딘 내성 환자군의 치료에 있어 효과적인 치료방침이 될 수 있을 것으로 기대된다.

7. Peginterferon α-2a를 기반으로 한 치료법을 사용하여 치료한 만성 B형간염 환자에서 HBV cccDNA 감소와 HBsAg level 감소의 상관관계⁷

만성 B형간염 환자에서 cccDNA는 HBV RNA 복제의 핵심 역할을 한다. 바이러스에 감염된 세포의 핵에 잠복되어 있는 cccDNA는 효과적인 항바이러스치료를 어렵게 하고 있다. cccDNA의 모니터링은 치료효과의 정확한 측정을 가능케 하는 인자가 될 수 있지만, cccDNA의 측정에는 간조직이 필요하여 상당히 침습적일 수밖에 없다. 따라서 혈

청 HBsAg level과 cccDNA와의 상관관계가 증명된다면 cccDNA를 측정할 수 있는 비침습적인 지표가 될 수 있을 것으로 기대된다. 이 연구는 HB-eAg 음성, HBeAg 양성인 만성 B형간염 환자들에서 Peginterferon α -2a와 라미부딘으로 치료하면서 cccDNA와 혈청 HBsAg level과의 상관관계를 분석하였다.

총 86명의 환자들(HBeAg 음성 29명, HBeAg 양성 57명) 대상으로 간조직생검을 시행하고 혈액을 채취하여, 간조직 내 총 HBV DNA, cccDNA와 혈청 HBV DNA, HBsAg level을 측정하였다. 총 19명의 환자에서 치료 전과 추적검사 종료 시의 간조직 표본이 있었으며, 45명의 환자에서는 치료 전의 간조직 표본만 있어 치료 전 분석에는 총 64개의 표본이 사용되었다. 그리고 22명의 환자에서는 추적 종료 시의 간조직 표본만 있어 총 41개의 간조직이 추적 종료 시의 분석에 사용되었다.

연구 결과, 간조직 내 총 cccDNA의 양은 HBeAg 음성인 만성 B형간염 환자에서 HBeAg 양성인 만성 B형간염 환자보다 유의하게 낮았다($P < 0.0001$). 간조직 내 총 HBV DNA는 cccDNA의 양과 유의한 상관관계를 보였으며($r=0.632$, $P < 0.0001$), HBsAg level과도 유의한 상관관계를 보였다($r=0.429$, $P < 0.0001$). 혈청 HBV DNA의 양 역시 cccDNA치와도 유의한 상관관계를 보였다($r=0.509$, $P < 0.0001$). 치료를 시행한 환자에서 낮은 기저 HBsAg level (area under ROC curve: 0.769, $P=0.001$)은 지속적 바이러스반응(SVR)을 예측하는 데 있어 cccDNA (0.734, $P=0.005$)나 혈청 HBV DNA (0.714, $P=0.010$)보다 우수하였다. Peginterferon α -2a 치료 이후 HBsAg level은 유의하게 감소하였으나($P=0.002$) cccDNA의 경우 유의한 감소를 보이지는 않았다($P=0.063$). Peginterferon α -2a와 라미부딘 병합요법의 경우 cccDNA의 경우 유의한 감소를 보였으나($P=0.010$) HBsAg level의 감소는 유의하지 않았다($P=0.086$). 대조적으로 라미부딘 단독치료군의 경우 cccDNA($P=0.234$)와 HBsAg level($P=0.112$) 모두 유의한 감소를 보이지 않았다.

결론: 혈청 HBsAg level은 cccDNA와 밀접한

상관관계를 보였다. Peginterferon α -2a와 라미부딘 치료 환자군에서 낮은 기저 HBsAg level은 SVR의 예측에 있어 cccDNA나 혈청 HBV DNA치보다 우수하였다. Peginterferon α -2a가 기반이 된 치료는 라미부딘에 비하여 간내 HBV cccDNA와 혈청 HBsAg level을 효과적으로 감소시킬 수 있었다.

결론

최근 국내에도 라미부딘 내성 만성 B형간염의 치료가 중요한 임상적인 문제인 것과 같이, 다른 여러 나라에서도 라미부딘 내성 만성 B형간염의 치료에 대한 연구가 많이 발표되었다. 특히 이전에 발표되었던 라미부딘과 아데포비어 복합치료 3년 성적에 이어 4년 치료 결과도 매우 양호한 것으로 발표되어 라미부딘 내성 만성 B형간염 치료에 희망을 주고 있다. 그 밖에 만성 B형간염의 치료에 대해서는 우리나라와 대만, 일본, 유럽에서 발표된 연재들 중에 우수한 내용이 많았다. 그러나 대부분의 우수 연재들이 다기관 전향적 연구여서 향후 국내에서도 연구 방법면에서 참고해야 할 점이 많을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska RI, Dusheiko G, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102), preliminary analysis [Abstract]. Hepatology 2008;48:370A.
2. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, Iavarone M, Colombo M. Four years of adefovir add-on in 145 lamivudine resistant patients with chronic hepatitis B: low risk of genotypic resistance to ADV and prevention of virologic breakthrough [Abstract]. Hepatology 2008;48:712A.
3. Vigano M, Lampertico P, Iavarone M, Tontini GE, Facchetti F, Colombo M. High risk of renal impairment and arterial hypertension during long-term adefovir and lamivudine combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B [Abstract]. Hepatology 2008;48:708A.
4. Lau GK, Leung N, Hui CK, Kwok A, Wong A, Chan R,

- Yoo HW. Clevudine was superior to lamivudine in the patients with HBeAg(+) chronic hepatitis B [Abstract]. *Hepatology* 2008;48:714-715A.
5. Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) in asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B participating in studies 102 and 103 [Abstract]. *Hepatology* 2008; 48:746-747A.
 6. Hou J, Sun J, Xie Q, Li X, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a versus adefovir dipivoxil (ADV) in treating lamivudine resistant HBeAg positive CHB: an interim analysis of a prospective randomized study [Abstract]. *Hepatology* 2008;48:745-746A.
 7. Lu L, Ye DW, Wang YD, Kwok A, Wong A, Yueng YH, et al. Correlation between HBV cccDNA and HBsAg levels and their reduction by peginterferon alfa-2A-based therapy in patients with chronic hepatitis B [Abstract]. *Hepatology* 2008;48:746A.