

신장이식환자에서 B형간염 치료

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배

Antiviral Therapy Hepatitis B in Renal Transplant Recipients

Sung Bae Park, M.D.

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

서 론

B형 간염바이러스 (HBV)는 전 세계적으로 인간에서 가장 흔한 간염바이러스이며, 만성간염의 원인인자이다. 세계보건기구에 의하면 매년 5백만 명의 급성 B형간염이 발생하고, 3억 5천만명 이상이 만성 HBV 감염 상태에 있다¹⁾. HBV 유행지역에서는 신이식 환자의 14%까지 HBsAg 양성율을 나타낸다. HBV 감염은 신이식 후 유병율과 치명율의 잘 알려진 원인이다²⁾. 이들 신이식 후 HBsAg 양성 환자에서 60% 이상에서 진행성 간 질환을 가지고 있으며, 간 질환이 신이식 후 발생하는 전체 사망원인들 중에서 37%에서 57%를 차지한다³⁻⁹⁾. 신이식 첫해에 발생하는 HBV 감염은 이식 초기단계의 강한 면역억제치료로 인하여 간 질환의 급속진행 위험성이 높다. 이전의 건강 HBV 보유자도 신이식 후에 전격성 간부전이 발생할 수 있다.

최근에는 B형 간염은 치료가 가능한 질환이며, 미국에서는 만성 B형 간염 치료제로 5종류의 약제를 승인한 상태이다. 인터페론 알파 (standard, pegylated), lamivudine, adefovir dipivoxil 및 entecavir 등이다¹⁰⁾. 유럽연합에서는 인터페론 이외에 만성 B형 간염의 일차 치료제로 단지 lamivudine, adefovir dipivoxil 두 종류만 인정하고 있다¹¹⁾. 이들 약제들은 아시아지역에서 임상시험을 통해서 만성 B형 간염을 위한 매우 효과적이고 중요한 치료제로 확인되었다. Lamivudine의 장기간 투여치료는 만성 B형 간염 환자의 생존율의 증가와 간세포암 발생 혹은 간경변 진행을 감

소 시켰으나, 항바이러스 제제에 대한 저항성의 발생이 중요한 문제로 대두되기 시작했다^{12, 13)}.

바이러스 특성

1965년 수혈 받은 적이 있는 혈우병 환자에서 오스트레일리아 선주민의 혈청과 특이적으로 반응하는 항원을 발견하여 이를 Australian antigen으로 명명하였으며, 이것이 HBV의 표면항원임이 1967년에 밝혀졌다. 역전사효소를 사용하여 게놈복제를 하는 바이러스는 동물바이러스 과 중에서는 retroviridae와 hepadnaviridae이며, 또한 식물 바이러스 두 속에서 사용한다. Hepadnavirus와 plant virus는 생활주기가 retrovirus와 비슷하여 pararetrovirus로 부르기도 한다. Hepadnavirus의 핵산구조의 분류는 double-stranded DNA RT에 해당된다. HBV는 hepadnaviridae과에 속하며, 간세포에 감염되어 자연적인 숙주에서 간염을 일으킬 수 있으므로 그 명칭이 hepa는 hepatropic, dna는 DNA게놈에서 유래하였다.

Hepadnavirus는 포유동물에서는 세 종류의 바이러스가 알려져 있다. 인간과 침팬지 같은 영장류에 있는 HBV, woodchuck 간염바이러스 (WHV) 및 얼룩다람쥐 (ground squirrel) 간염바이러스 (GSHV) 등이다. 조류에서는 오리 간염바이러스 (duck hepatitis B virus; DHBV)와 heron hepatitis B virus (HHBV) 두 종류가 알려져 있다. 다른 종류의 간염바이러스가 알려져 있으나 잘 연구 되어 있지 않은 상태이다. 포유동물의 바이러스들은 매우 가까워서 공통의 핵산구조를 가지고 있다. 실제로 HBV와 WHV는 60% 동일한 염기서열을 가지고 있다. 모든 간염바이러스는

책임저자: 박성배 대구시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 053)250-7399, Fax: 053)254-8168

E-mail: sbpark@dsmc.or.kr

침입을 위한 독자적인 수용체에 의해서 결정되므로 매우 좁은 숙주범위를 가지고 있다.

HBV의 비리는 생성물은 다른 종류의 DNA 바이러스보다 10배 이상 높다¹⁴⁾. 이들 바이러스들의 게놈 복제는 매우 특이하여 retrovirus의 역전사 성질과 RNA에서 DNA 단계를 거치는 복제 방식을 공유하고 있다. 이중가닥인 비대칭 DNA의 covalently closed circular DS-DNA (cccDNA)로의 전환하여 plus-strand을 형성하고 숙주세포의 RNA 중합효소로 cccDNA를 역전사의 RNA pregenome으로 전사한다. 단 백질 primer에 의해 pregenome RNA가 주형이 되어 minus-strand DNA를 합성하고, 바이러스 RNA가 primer로 작용해 plus-strand DNA를 합성한다. 그러나 retrovirus와는 다르게 세포질에 있는 캡시드에서 복제하여 중간형태의 DNA조립이 일어나고, 바이러스 게놈에서 4개의 RNA 전사체를 만들어 각각 자신의 promoter에서 전사된다¹⁵⁾.

HBV는 42 nm 크기의 구형구조로 되어 있는데, 1970년에 Dane이 처음으로 발견하여 Dane particle로 명칭 하였다. Dane particle 이외에 HBV 감염된 혈청에는 DNA가 없는 22 nm의 subviral particle과 core particle이 존재한다. HBV는 외피를 가진 DNA 바이러스이며, 대형 (large, L), 중형 (middle, M) 및 소형 (small, S) 등의 외피 단백질을 가진다. 게놈은 타원형이며 비대칭구조의 이중 가닥의 DNA로 3,200 bp의 길이를 가지고 있다. 한쪽 가닥은 음성 DNA로 5' end (P 단백질)에 부착 되어있고, 다른 쪽 가닥은 양성 DNA로 길이가 다양하나 대체로 짧으며 5' end에 RNA 올리고 핵산염을 가진다. S, C, P, X 등의 open reading frame을 가지며 pre-S1, pre-S2, S, core, precore, P, X 등의 단백질을 발현한다¹⁶⁾.

HBV 감염의 분류는 혈청형에서 점차적으로 유전형으로 대체되어 가고 있으며 최근에 A에서 H까지 8개의 유전형으로 분류되고 있다¹⁷⁾. 유전형은 별개의 지역적 분포와 다른 생물학적 특성을 지니고 있다.

최근 만성 HBV 감염의 치료

1. Interferon- α (IFN)

HBeAg 양성의 만성 B형간염 환자에서 IFN 치료가 효과적임을 나타내는 근거를 제시한 보고들이 있으며, standard IFN 치료가 HBeAg 제거, HBV-

DNA 소실 및 HBsAg 제거 등에 유의한 향상을 보이고 있다¹⁸⁻²⁰⁾. HBeAg 양성의 만성 B형간염 환자 치료에서 4-6개월간 매주 3회 9-10 MU 투여가 가장 적절한 비용과 효과 비율로 알려져 있으나, 이들 환자에 대한 치료용량과 기간의 표준화는 되어있지 않다. 치료기간을 12개월 이상으로 연장하는 것이 보다 치료반응을 유지하는 데 도움이 되는 것으로 알려져 있다²¹⁾. HBeAg 양성의 만성 B형간염에서 장기간 IFN 치료군에서 HBsAg 소실율 11.4% (대조군 2.6 %)이며, 질환의 대상기능 장애 9.9% (대조군 13.3 %), 간질환 관련 사망 4.9% (대조군 8.7%)로 메타분석에서 알려져 있다¹⁹⁾. 그러나 IFN 치료가 이들 환자에서 간 세포암을 예방한다는 명확한 증거는 제시되지 않고 있다. 신이식 후 HBV관련 간질환을 지닌 환자에서 IFN치료는 처음에 시도되었다. 신이식 환자의 만성간염에 IFN 단독치료에 대한 자료는 매우 제한되어 있으나, 신이식후 소수의 HBsAg 양성 환자에서 성공적으로 IFN 치료가 진행되었다^{22, 23)}. 그러나 신이식 후 IFN사용은 면역조절효과에 의해서 높은 빈도의 이식 실패 거부반응을 초래하며 대부분이 비가역적이며 스테로이드 저항성을 지닌다^{8, 22, 24)}.

2. Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI)

Nucleoside 혹은 nucleotide 유사체는 바이러스성 polymerase 혹은 역전사효소의 특이적 억제제로 작용한다. 항-HBV NRTI는 주요 구조 군을 3종류로 구분한다.

① L-Nucleoside 유사체 : lamivudine, emtricitabine, tenofovir, clevudine, telbivudine

② Acyclic nucleoside phosphonates : adefovir, tenofovir

③ Deoxyguanosine 유사체 : entecavir, carbovir, penciclovir, dioxolane guanine, 2',3'-dideoxy-3'-fluoroguanosine

1) Lamivudine

Lamivudine의 항 HBV 작용은 HIV 감염환자에서 HBsAg 양성인 예의 치료과정에서 확인되었다²⁵⁾. 여러 종류의 다른 용량 (매일 25-300 mg)과 다른 치료 기간 (4주-1년)의 임상시험보고에서 HBeAg의 혈청변환이 0-19%로 알려졌다. HBeAg의 혈청변환 기간이 52주 이상이며 3년 이상의 충분한 경과추적이 필

요하다. 치료의 적정용량은 매일 100 mg으로 알려졌다²⁶⁾. 모든 보고에서 재발율이 36-57.4%이며 특히 아시아지역 환자에서 재발빈도가 높았다. HBeAg 음성이며 HBV-DNA 보유 환자에서 52주 치료에서 65% 환자에서 혈청내 HBV-DNA가 소실되었으나, lamivudine 치료에서 YMDD 돌연변이종 발생과 억제 중지 후 바이러스 억제제의 안정성 유지가 중요한 문제로 대두 되었다²⁷⁾.

장기간 lamivudine 치료 (평균 32개월)에서 Child-Pugh score 증가 3.4% (대조군 8.8%), 간세포암 발생 3.9% (대조군 7.4%)하였으며, lamivudine 치료군에서 49%에서 YMDD 돌연변이종이 발생하였다. 이들 돌연변이종이 발생한 환자들에서 Child-Pugh score 증가는 7%이며 lamivudine 치료를 받은 다른 환자들은 1%였다²⁸⁾. 한편 HBeAg 음성과 HBV-DNA 양성이며, 이중 만성간염 54%, 간경변 46%인 환자군에서 장기간 (평균 22개월) lamivudine 치료하여 93.9%에서 HBV-DNA 억제하였으며 4년 후에도 39%에서 바이러스 억제를 유지하였다²⁹⁾.

신이식 환자에서 lamivudine 치료는 B형간염의 악화 방지와 환자 생존율을 증가시킨다. 신이식 환자에서 lamivudine 치료 효과와 안정성은 이미 확립되어 있다³⁰⁻³³⁾. Chan 등^{34, 35)}은 신이식 환자에서 lamivudine의 선제적 치료를 시행하였다. Lamivudine은 효과적으로 HBV-DNA와 transaminase치를 억제하고 치료 후에 21.4% 환자에서 HBeAg의 혈청변환 되었다. 선제적 치료를 시행한 환자들의 환자 생존율은 HBsAg 음성 환자들과 동일하였다. 또한 전향적인 연구에서 17개월 이상 장기간 lamivudine 치료를 받은 신이식 환자의 40.7%에서 억제 저항성이 발생하였다.

2) Adefovir dipivoxil

HBeAg 양성의 만성 B형 간염에서 adefovir 10 mg과 30 mg 및 위약을 48주간 투여한 결과 adefovir 30 mg과 10 mg에서 유의하게 HBV-DNA 치를 억제하였고, 58% vs. 53% 와 55% vs. 48%의 현저한 생화학적 및 조직학적 호전을 나타내었다²⁹⁾. HBeAg 혈청변환도 12%와 14%에서 관찰되었다. Adefovir와 관련된 저항성 돌연변이종도 발생하지 않았다. 30 mg에서 경한 신독성이 관찰되어서 10 mg이 최상의 방법으로 고려된다. HBeAg 음성, HBV-DNA양성의 만성 B형 간염에서 adefovir 10 mg과 위약을 48주간 투여한 결과 adefovir투여 환자 51%에서 HBV-DNA

를 검출 할 수 없었다³⁶⁾. HBsAg 혈청변환은 일어나지 않았다. Adefovir투여 환자에서 유의한 조직학적 변화 (64% vs. 33%)와 생화학적 호전 (72% vs. 29%)가 있었다. 임상시험에서는 YMDD 혹은 다른 돌연변이종은 발생하지 않았으나, 이어서 adefovir에 저항성 돌연변이가 보고되기 시작했다³⁷⁾.

장기간 치료에 따른 유전형적 저항율이 알려지기 시작했고, 125명의 HBeAg 음성의 만성 B형 간염에서 adefovir에 대한 유전형적 저항율이 1년에는 없었으나 5년 후에는 29%가 되었다³⁸⁾. 최근 여러 보고에서 치료 1-2년에도 18-25%의 adefovir 저항성이 보고되고 있다^{39, 40)}.

HBV 치료제의 새로운 전망

1. HBV 대한 항바이러스 억제

1) Entecavir

Entecavir는 미국에서 가장 최근에 승인된 만성 B형 간염의 항바이러스 제제이다. Cyclopentyl guanine 유사체로 HBV-DNA polymerase의 priming, pre-genomic RNA로부터 음성가닥 HBV-DNA의 역전사 및 양성 가닥 HBV-DNA합성 등의 3단계에서 HBV에 대해서 활동적인 작용을 하며, 또한 lamivudine 저항성 돌연변이에 대해서 효과적이다. WHV 동물 실험 모델에서 entecavir 장기간 사용은 바이러스 증식억제를 유지하고 간세포암 발생율을 감소 시켰다⁴¹⁾. Entecavir의 인간 치료에서 부작용이 거의 없으며 HBV에 대해서 강력한 활동성을 가지고 있다^{42, 43)}. 48주간 entecavir를 투여하여 HBeAg 양성 만성 B형 간염 환자에서 67%, HBeAg 음성 만성 B형 간염환자에서 90%의 혈청 HBV-DNA 불검출을 나타내었다. 동일한 방법으로 설정된 다른 억제제의 임상시험에서는 HBeAg 양성 환자에서 HBV-DNA 불검출율이 lamivudine 36%, adefovir 21% 및 인터페론 (pegylated) 25% 등이다. HBeAg 음성 환자에서 HBV-DNA 불검출이 lamivudine 72%, adefovir 51% 및 인터페론 (pegylated) 63% 등이다. 현재까지는 entecavir에 대한 저항성이 보고되지 않고 있으나, 최근에 lamivudine치료에 실패한 2예에서 발생보고가 있었다.

2) Clevudine

Clevudine은 pyrimidine nucleoside 유사체이며, HBV-DNA polymerase활동성을 억제한다⁴⁴⁾. 임상 2

단계시험에서 매일 10, 50, 100 혹은 200 mg 각각 다른 용량을 투여하여 평균 4주 후에 HBV-DNA치가 감소하였다. 더욱이 24주 혹은 24주 이상 투여 하였을 때 현저한 HBV-DNA치가 감소를 볼 수 있었다⁴⁵⁾.

3) Telbivudine

Telbivudine은 특이적 HBV polymerase 억제제이며 β -L-nucleoside의 새로운 종류이며 hepadnavirus에 대해서 강력한 활동력을 가지고 있다⁴⁶⁾. 임상 2단계시험에서 매일 400 mg 혹은 800 mg 투여 4주 후에 현저한 바이러스 복제 감소를 볼 수 있었다. Lamivudine과 비교 임상시험에서 lamivudine 보다 현저한 HBV-DNA치 감소를 볼 수 있었다.

2. HBV와 HIV 공동 항바이러스 제제

1) Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir는 acyclic nucleotide 유사체로 매일 300 mg 투여로 HIV와 HBV 복제를 모두 억제한다. 현재 HIV감염 치료제로 승인되어 있다. 초기연구에서 53명의 lamivudine 저항성 환자에서 HBV-DNA억제에 강한 효과를 나타내었다. 현재까지 장기간 (최장 130주)투여한 환자에서 tenofovir 저항성은 발견 되지 않았다⁴⁷⁻⁴⁹⁾. van Bömmel 등⁵⁰⁾은 4-28개월 동안 adefovir 치료 중에 저항성이 발생한 20명의 만성 HBV감염 환자에게 tenofovir 평균 12개월 단독 투여하여 95%에서 혈청 HBV DNA가 검출 되지 않았다. HBV복제 억제에 adefovir 10 mg 보다 tenofovir 300 mg이 월등히 강력하다는 자료가 계속하여 축적되고 있다. Tenofovir 장기투여 시에 신독성이 고려되고 있다. 여러 증례들에서 신부전과 세뇨관 기능장애가 보고되고 있다. 대부분 예에서 tenofovir 투여 중지 후에 신장문제가 해결 되었다. Tenofovir에 대한 저항성은 현재까지 단지 1예가 보고되어 있다. 돌연변이 rtA194T로 HIV와 HBV공동 감염된 환자에서 tenofovir 치료 시작 후 48주에 발생하였다.

2) Emitricitabine

Emitricitabine은 nucleoside 유사체로 매일 200 mg에 HIV 치료 허가를 받았으며, 또한 동량에 HBV에 대해서도 효과가 있다. 임상 2단계시험에서 98명의 HBV 단독 감염 (77명 HBeAg 양성) 3종류의 다른 용량을 사용하여 48주에 61%에서 HBV-DNA 불검출되었다. HBeAg 혈청변환율은 각각 23, 24, 및 24%

였다⁵¹⁾. Emitricitabine은 lamivudine 동일한 양상의 돌연변이를 보여서 48주에 12.6%에서 YMDD 돌연변이종이 나타났다⁵²⁾. 같은 연구에서 조직학적 호전은 62% (위약 25%)를 보였다.

HBV 약제 저항성

HBV의 돌연변이율은 다른 종류의 DNA 바이러스에 비해서 100배 가량 높다⁵³⁾. 돌연변이 발생은 바이러스 잠복, 간질환의 병인, 면역회피 및 항바이러스 치료에 저항성 등에 중요한 영향을 미친다. 만성 B형 간염의 대부분의 예에서 단일 NRTI 투여는 짧은 기간 이내에 HBV 복제를 억제하나, 약제 저항성 HBV 돌연변이종의 출현으로 인하여 그 효과를 지속 할 수 없게 된다. 여러 가지 다양한 요소들이 있지만, 약제 저항성 출현이 만성 B형 간염 치료 실패의 가장 큰 단일 요소이다. NRTI 치료 실패는 남아있는 치료요법이 제한되어지므로 심각한 임상적 도전에 직면하게 된다.

개별약제에 대한 일차적 저항성은 동일군의 다른 약제에 대해서도 일정정도의 교차저항성을 가지며, 또한 다른 군의 NRTI에 대한 민감도도 감소시킨다. Lamivudine에 대한 저항성은 다른 L-nucleoside들에 교차저항성을 가지고 entecavir의 민감도를 감소시키나, 반면에 adefovir와 tenofovir에 대해서는 그렇지 않다⁵⁴⁾. 역으로 adefovir와 tenofovir에 대해 저항성을 지닌 돌연변이는 L-nucleoside와 entecavir에 대해서는 저항성을 지니지 않는다^{55, 56)}. Lamivudine에 대한 저항성 지닌 다발성 돌연변이는 entecavir에 대한 높은 수준의 저항성을 지닌다⁵⁷⁾.

1. Lamivudine과 다른 L-nucleoside에 대한 저항성

Lamivudine에 대한 저항성은 매년 14-20 %의 누적율로 일어난다. 돌연변이는 tyrosine-methionine-aspartate (YMDD) catalytic site motif에서 methionine이 valine, leucine 혹은 드물게 serine으로 대체되어 lamivudine에 충분한 저항성을 지닌다⁵⁸⁾. 이들 변화를 rtM204V, rtM204I 및 rtM204S로 각각 2001년에 제안된 유전형-독립 명명법을 사용하여 표시한다⁵⁹⁾. 이중에서 rtM204I는 단독으로 검출되어왔다. 그러나 rtM204V/S 등은 특히 rtL180M/C와 rtV173L

같은 다른 변화와 연관되어서 발견된다⁶⁰⁾.

HBV의 유전형분류에서 rtM204I/V/S 이외에 lamivudine 저항성에 영향을 미치는 돌연변이들이 임상적으로 분리 되었다⁶¹⁾. Lamivudine 저항성을 지닌 예의 9%에서 rtV173L의 표현형이 나타나며 간이식 환자에서 흔히 발생한다. 유전형 C HBV에서 lamivudine 실패로 중증 간염을 지닌 환자에서 rtL80V/I이 발견되었다. 장기간 lamivudine 치료하던 환자에서 rtA181T가 발견 되었는데, 최근에 adefovir 치료 도중에도 발견 된다. 비슷하게 rtI169T와 rtT184S/G가 lamivudine 저항성에 영향을 미치는데, 역시 entecavir 저항성에 기여한다. lamivudine과 L-nucleoside들에 임상적 저항성에 대해서는 상세한 연구들이 진행 중에 있다. Lamivudine 저항성이 다른 L-nucleoside들에 높은 치의 교차저항성 가지고, 다른 L-nucleoside의 임상시험에서 일차성 저항은 rtM204I/V에서 발견되었다.

2. Acyclic nucleoside phosphonate 저항성

Adefovir 저항은 lamivudine 저항성보다 천천히 나타나서 누적 연간 발생율이 4년에 2.5%였다. 그러나 최근에 5년 이상의 장기간 연구에서는 높은 발생빈도를 제시하고 있다. 특히 lamivudine 치료에 실패한 유전형 D HBV에서 흔히 발생한다. Adefovir 치료실패는 주로 rtN236T 혹은 rtA 181V/T에서 볼 수 있다. 그 외 adefovir 실패는 L80V/I, V84M, V214A, S85A, Q215S, P238T/D 등이 단독 혹은 rtN236T/rtA181V/T와 합쳐서 발생하기도 한다. Adefovir는 시험관 및 생체 시험 모두에서 lamivudine 저항성 HBV 돌연변이에 활동적으로 작용하지만, 최근 임상적 관찰에서 lamivudine 실패가 선행한 경우에 임상적 adefovir 저항성이 더 빨리 발생하는 것으로 알려졌다.

Tenofovir 저항성은 HIV-1과 HBV 공동감염된 환자에서 lamivudine 저항성을 지닌 rtA194T에 연관되어 나타났다. 최근 여러 연구에서 tenofovir가 adefovir보다 장기간 치료와 함께 특히 lamivudine 저항성 HBV에 감염 된 환자에서 더욱 효과적인 것으로 보고되고 있다.

3. Deoxyguanosine 유사체 저항성

Penciclovir의 전구약제인 famciclovir는 만성간염 임상 시험에서 효과부족으로 항 HBV치료제로서는 포기 되었다. 장기간 famciclovir 치료에서 rtL180M이 선택되고, penciclovir에 낮은 치의 저항성을 가지며 lamivudine에 부분적 저항성과 임상적 실패를 초래한다.

Entecavir에서 단지 2예만이 저항성이 보고되어 있으며, 이들 모두 lamivudine 실패를 경험하였다. 분리된 HBV의 염기서열을 조사하여 lamivudine의 저항성은 rtL180M/rtM204V와 관련이 있었다. 추가된 아미노산 대체는 첫 번째 환자는 rtM250V와 rtI169T이며 두 번째 환자는 rtT184G와 rtS202I였다^{57, 62)}.

결 론

HBV 감염은 신이식 후 유병율과 치명율의 잘 알려진 원인이다. 이들 신이식 환자들에서 진행성 간 질환이 신이식 후 발생하는 전체 사망원인들 중에서 중요한 부분을 차지한다. 최근 만성 B형 간염은 치료 가능한 질환이며 경구 항바이러스제제로는 lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir 등이 인터페론 이외에 만성 B형 간염의 일차 치료제로 인정 하고 있다. 이들 nucleoside 혹은 nucleotide 유사체는 바이러스성 polymerase 혹은 역전사효소의 특이적 억제제로 작용한다. Lamivudine의 장기간 투여치료는 만성 B형 간염 환자의 생존율의 증가와 간세포암 발생 혹은 간경변 진행을 감소 시켰다. 그러나 장기간 치료는 약제 저항성, 부작용, 경비 및 순응도 문제들을 유발 시켰으며, 초기 치료에 반응 이후 저항성 HBV 돌연변이 출현은 간염의 급속악화, 대장기능 장애 및 사망 등을 초래하고 다른 약제들에 대한 교차 저항성까지 초래하였다. Lamivudine의 저항성은 일년에 15-25%이나 4년후에는 70-80%에 도달하고 있다. Adefovir는 2년까지는 드무나 4년에는 15-20%에 달한다. 전 세계적으로 lamivudine이 널리 사용됨에 따라 다른 약제에 교차내성을 지닌 돌연변이종이 선택되어 발생하게 되었고, 따라서 lamivudine 저항성 HBV에 강력하고 장기간 지속되는 항바이러스 활동성을 지닌 안전하고 효과적인 구조치료가 필요하게 되었다. 최근까지

entecavir와 tenofovir에 대한 HBV의 저항성은 극소수 환자에서 보고되고 있다. 그러나 장기간 사용에 대한 정보는 제한되어 있는 상태이다. 현재 임상시험이 진행 중에 있으나 tenofovir가 가장 희망적이며, tenofovir는 야생형과 lamivudine 저항성 HBV 모두에 동등한 효과를 가지고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Lavanchy D: Worldwide epidemiology of HBV infection disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* **34**(Suppl. 1):S1-S3, 2005
- 2) Chan TM: Antiviral therapy for hepatitis B after kidney transplantation. *Transplant Proc* **36**:2124-2125, 2004
- 3) Parfrey PS, Forbes RDS, Hutchinson TA, Kenick S, Farge D, Dauphinee WD, Seely JF, Guttman RD: The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* **39**:610-615, 1985
- 4) Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS, Kennedy M, Sircar R, Steinmann TI, Guttman RD: Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. *Transplantation* **44**:369-376, 1987
- 5) Rao KV, Kaisike BL, Anderson WR: Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* **51**:391-396, 1991
- 6) Bang BK, Yang CW, Yoon SE, Kim YS, Chang YS, Yoon YS, Koh YB: Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in ciclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephron* **70**:397-401, 1995
- 7) Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, Kreis H: The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* **62**:297-299, 1996
- 8) Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF, Martin P: Management of hepatitis B after renal transplantation: An update. *J Nephrol* **15**:113-122, 2002
- 9) Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P: Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta analysis of clinical trials. *Transplantation* **77**:859-864, 2004
- 10) Hoofnagle JH: Hepatitis B-Preventable and now treatable. *N Engl J Med* **354**:1074-1076, 2006
- 11) Craxi A, Antonucci G, Cammà: Treatment options in HBV. *J Hepatol* **44**:S77-S83, 2006
- 12) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH: Management hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* **120**:1828-1853, 2001
- 13) Locarnini S: Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis* **25**(Suppl. 1):S9-S19, 2005
- 14) Seldon J, Rodès B, Zoulin F, Bartholomeusz A, Soriano V: Mutation affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. *J Viral Hepatitis* **13**:427-434, 2006
- 15) Tavis JE: The replication strategy of the hepatitis B virus. *Viral Hepatitis* **2**:205-218, 1996
- 16) Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C: HBV virological assessment. *J Hepatol* **44**:S71-S76, 2006
- 17) Allain JP: Epidemiology of hepatitis B virus and genotype. *J Clin Virol* **36**(Suppl.):S12-S17, 2006
- 18) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* **119**:312-323, 1993
- 19) Craxi A, Di Bona D, Cammà C: Interferon-α for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* **39**:S99-S105, 2003
- 20) Tiné F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L: Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* **18**:154-162, 1993
- 21) Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, Morabito A, Colombo M: Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* **37**:756-763, 2003
- 22) Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C: Hepatitis B virus and renal transplantation. *Nephron* **90**:241-251, 2002
- 23) Post AB, Hricik DE, Sterling RK, Bartucci MR, Jacobs GH, Schulak JA: Resolution of hepatitis B viremia in a renal transplant recipient treated with alpha-2b interferon. *Nephron* **79**:469-472, 1998
- 24) Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, Vivas C, Starzl T, Johnson JP: Interferon-α-induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* **59**:1068-1070, 1995
- 25) Benhamou Y, Dohin E, Lunel-Fabiani F, Polynard T, Uraux JM, Katlama C, Opolon P, Gentilini M: Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis

- B virus in HIV-infected patients. *Lancet* **345**:396–397, 1995
- 26) Nevens F, Main J, Honkoop P, Tyrrell DL, Barber J, Sullivan MT, Fevery J, De Man RA, Thomas HC : Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* **113**:1258–1263, 1997
 - 27) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF : Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group. *Hepatology* **29**:889–896, 1999
 - 28) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J : For cirrhosis Asian lamivudine multicentre study group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* **351**:1521–1531, 2004
 - 29) Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, Rizzetto M, Craxi A : Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Lamivudine Study Group: Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* **40**:883–891, 2004
 - 30) Rostaing L, Henry S, Cisterne JM, Duffant M, Icart J, Durand D : Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* **64**:1624–1627, 1997
 - 31) Kletzmayer J, Watschinger B, Müller C, Demetriou D, Puchhammer-Stöckl E, Ferenci P, Kovarik J : Twelve months of lamivudine treatment for chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* **70**:1404–1407, 2000
 - 32) Lee WC, Wu MJ, Cheung CH, Chen CH, Shu CH, Lian KH : Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* **38**:1074–1081, 2001
 - 33) Han DJ, Kim TH, Park SK, Lee SK, Kim SB, Yang WS, Park JS, Jung JG, Yu ES, Kim SC : Results of preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg(+) renal allograft recipients: comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* **71**:387–394, 2001
 - 34) Chan TM, Gang GX, Tang CSO, Cheng LKP, Lai KN, Ho SKN : Pre-emptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* **36**:1246–1252, 2002
 - 35) Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Ho SKN : A prospective study on lamivudine-resistant hepatitis B in renal allograft recipients. *Am J Transplant* **4**:1103–1109, 2004
 - 36) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chanag TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL : Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **348**:800–807, 2003
 - 37) Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, Brosgart C, Colledge D, Edwards R, Ayres A : Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in HBV polymerase. *Gastroenterology* **125**:292–297, 2003
 - 38) Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chung T, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Arterburn S, Ma J, Xiong S, Borroto-Esoda K : Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *Hepatology* **42**(Supple):754A, 2005
 - 39) Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, Hussain M, Lok ASF : Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* **44**:283–290, 2006
 - 40) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Yoo W, Kim SO : Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* **43**:1385–1391, 2006
 - 41) Colonna RJ, Genovesi EV, Medina I, Lamb L, Durham Sk, Huang ML, Corey L, Littlejohn M, Locarnini S, Tennant BC, Rose B, Clark JM : Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Infect Dis* **184**:1236–1245, 2001
 - 42) Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Soano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, De Hertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D : A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic

- hepatitis B. *N Engl J Med* **354**:1001-1010, 2006
- 43) Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, De Hertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L : Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **354**:1011-1020, 2006
- 44) Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, Conway B, Trepo C, Blum MR, Yoo BC, Mondou E, Sorbel J, Snow A, Rousseau F, Lee HS : A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* **40**:140-148, 2004
- 45) Lee KS, Byun KS, Chung YH, Paik SW, Han J, Yoo K : Clevudine therapy for 24 weeks further reduced serum hepatitis B virus DNA levels and increased ALT normalization rates without emergence of viral breakthrough than 12-week clevudine therapy. *Hepatology* **40**(Suppl.):1138A, 2004
- 46) Lok AS : New treatment of chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* **24**(Suppl. 1):77-82, 2004
- 47) van Bömmel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Schumann D, Wiedenmann B, Berg T : Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* **40**:1421-1425, 2004
- 48) Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC, Hartmann H, Helm M, Rockstroh JK, Willems WR, Will H, Gerlich WH : Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* **354**:1807-1812, 2006
- 49) Kuo A, Dienstag JL, Chung RT : Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2**:266-272, 2004
- 50) van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, Spengler U, Huppe D, Moller B, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T : Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* **44**:318-325, 2006
- 51) Gish R, Leung N, Wang C, Corey L, Sacks S, Fried M : Antiviral activity, safety and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once a daily emtricitabine for 2 years. *Hepatology* **36**(Suppl.):372A, 2002
- 52) Shiffman ML, Ng TM, Krastev Z, Kotzev IA, Mechkov G, Kung NNS : A double-blind, placebo, controlled trial of emtricitabine(FTC, Emtriva) administered once-daily for treatment of chronic hepatitis B virus(HBV) infection. *Hepatology* **40**(Suppl.):22A, 2004
- 53) Buti M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Esteban R : Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. *J Clin Virol* **34**(Suppl. 4):S79-S82, 2005
- 54) Lada O, Benhamou Y, Cahour A, Katlama C, Poynard T, Thibault V : In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antivir Ther* **9**:353-363, 2004
- 55) Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, Durantel D, Carrouee-Durantel S, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F : Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* **41**:1391-1398, 2005
- 56) Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney WE 4th : Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* **10**:625-633, 2005
- 57) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonna RJ : Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* **48**:3498-3507, 2004
- 58) Allen MI, Deslauriers M, Andrew CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, Condey LD : Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* **27**:1670-1677, 1998
- 59) Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF : Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* **33**:751-757, 2001
- 60) Delaney WE 4th, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, Miller MD, Xiong S : The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J Virol* **77**:11833-11841, 2003
- 61) Fu L, Cheng YC : Role of additional mutations outside the YMDD motif of hepatitis B virus polymerase in L(-) SddC(3TC) resistance. *Biochem Pharmacol* **55**:1567-1572, 1998
- 62) Colonna R, Rose R, Levine S, Baldick J,

Pokornowski K, Plym M, Yu C, Mazzucco C, Fang J, Hsu M, Walsh A, Eggers B, Thiry A, Tenney D : Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive pa-

tients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* **42**: 573A, 2005