

## 만성 B형간질환에서 핵산유사체 치료경험이 없는 환자와 라미부딘 경험자에서의 클레부딘 치료

영남대학교 의과대학 내과학교실, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>,  
계명대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>, 동국대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>

이헌주 · 은종렬 · 이창형<sup>1</sup> · 황재석<sup>2</sup> · 서정일<sup>3</sup> · 김병석<sup>1</sup> · 장병국<sup>2</sup>

### Abstract

#### Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases

Heon Ju Lee, M.D., Jong Ryul Eun, M.D., Chang Hyeong Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jae Seok Hwang, M.D.<sup>2</sup>,  
Jeong Ill Suh, M.D.<sup>3</sup>, Byung Seok Kim, M.D.<sup>1</sup>, Byoung Kuk Jang, M.D.<sup>2</sup>

*Departments of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu;*

<sup>1</sup>*Departments of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu;*

<sup>2</sup>*Departments of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu;*

<sup>3</sup>*Departments of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea*

**Backgrounds/Aims:** Clevudine is an effective antiviral nucleoside analogue, but there are few data regarding its long-term effects, resistance, and safety. The aim of this study was to evaluate the long-term clinical efficacy of clevudine over a 1-year treatment period in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-experienced chronic hepatitis B patients. **Methods:** Nucleos(t)ide-naïve (group A, n=196) and lamivudine-experienced (serum hepatitis B virus, HBV DNA >2,000 copies/mL without resistant mutants at the start of clevudine therapy, group B, n=75) patients were included in this study. Basic clinical characteristics including age, sex, the presence of cirrhosis, laboratory data, and hepatitis B surface antigen (HBeAg) positivity were similar between the two groups. Pretreatment serum levels of HBV DNA were 7.4 and 6.6 log<sub>10</sub> copies/mL ( $P<0.001$ ). The mean treatment duration was 8 months for both groups (range for group A: 3-21 months; range for group B: 3-20 months). Genotypic analysis for resistant mutations in the reverse transcriptase of HBV was performed after viral breakthrough. **Results:** After 1 year of therapy, 75.0% and 51.9% of groups A and B, respectively, had HBV DNA levels of <2,000 copies/mL ( $P=0.032$ ), and HBeAg seroconversion rates were 16.9% and 16.7%, respectively. The rates of viral breakthrough at 1 year were 10.0% (8/80) and 44.4% (12/27), respectively ( $P<0.001$ ). Proven sites of mutation of HBV DNA polymerase in naïve patients were, for example, L80I, L180M, A181V/T, M204I and V207I. Ten patients complained of prominent fatigue and revealed elevated serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and creatine phosphokinase (CPK). Two of these patients presented with severe myopathy from which they recovered completely after quitting clevudine. **Conclusions:** Clevudine is one of the recommended first-line medicines for the treatment of chronic hepatitis B, but it is not free from resistance, particularly in patients with a history of previous lamivudine treatment, but also in naïve patients. Clevudine should be avoided in previously lamivudine-exposed patients. In addition, reevaluation of serum AST and CPK levels is not a rare occurrence, and close observation and follow-up tests are essential. (Korean J Hepatol 2009;15:179-192)

**Key words:** Clevudine; Lamivudine; Resistance; Hepatitis B; Myopathy

- ◇ Received March 8, 2009; revised June 4, 2009; accepted June 9, 2009
- ◇ Abbreviations: ADV, adefovir dipivoxil; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBe, antibody to HBeAg; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ETV, entecavir; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; LAM, lamivudine; YMDD, Tyrosine-Methionine-Aspartate-Aspartate
- ◇ Corresponding author: Heon Ju Lee, E-mail: hjlee@med.yu.ac.kr; Phone: (053) 620-3830; Fax: (053) 654-8386  
주소: 대구시 남구 대명동 317-1번지, 영남대학교의료원 소화기내과 (우)705-717

## 서 론

B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 1964년 Bloomberg에 의해 처음으로 오스트레일리아 원주민의 혈청에서 B형간염 표면항원(HBsAg)의 형태로 발견되었으며, 전세계적으로 400만 명이상의 만성 감염자가 존재하는 것으로 추정된다.<sup>1</sup> 만성 HBV 감염은 간경변과 간세포암종의 가장 흔한 원인으로 치료의 목표는 바이러스를 근절 혹은 지속적으로 억제함으로써 만성 염증을 치유하고, 궁극적으로는 간경변과 간세포암종을 예방하는 것이다.<sup>2,3</sup> 하지만 첫 발견 이후 30여 년 이상 HBV 만성 감염을 근본적으로 제거하는 치료는 전혀 불가능하였다.

그러던 중 1997년부터 임상에 도입된 라미부딘은 강력하게 HBV 증식을 억제하여 감염과 간경변의 진행을 막고, 간세포암종의 발생도 유의하게 감소시킴으로써 만성 B형간염 치료에 있어 혁신적인 변화를 가져왔다.<sup>4-10</sup> 그러나 라미부딘은 5년 이상 장기투여 시 70% 이상의 높은 내성률을 보이며, 내성 발생은 치료 효과를 감소시키고, 때로는 간부전으로 사망에 이르게 할 수도 있으며 드물게 보고되기로는 간세포암종 발생의 위험률을 높일 수도 있다.<sup>11,12</sup> 따라서 보다 강력하게 바이러스를 억제하면서 내성 발생이 없는 이상적인 항바이러스제 개발을 위해 부단한 노력이 계속되고 있다. 그러나 라미부딘 이후 현재까지 승인된 차세대 약제들은 아직까지는 HBV 증식을 온전히 억제하지는 못하고 장기투여 시 내성 발생에 있어 안전하지 못하며 보다 효과적인 약제의 개발이 필요하다.

클레부딘[Clevudine, 1-(2-deoxy-2-fluoro-β-L-arabinofuranosyl) thymine, L-FMAU]은 뉴클

레오시드 유사체로 HBV 복제 과정에 경쟁적으로 작용하여 강력한 증식 억제 효과를 나타내고, 미토콘드리아 구조와 기능 및 미토콘드리아 내의 DNA 양에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있으며, 24주간의 단기투여 연구에서 내성이 거의 발생되지 않았고 안전한 약으로 보고된 바 있다.<sup>13-17</sup>

그러나 장기치료를 필요로 하는 만성 B형 간질환의 임상적 특성으로 볼 때 장기투여 시 내성 발생 및 안전성에 관한 성적은 매우 중요하다. 클레부딘은 2007년 3월부터 한국에서만 사용되도록 승인되었으므로 아직 6개월 이상의 장기치료 성적은 거의 보고된 바 없다. 또한 이미 라미부딘 치료에 불충분한 바이러스반응을 보여 높은 내성 발생률이 예상되는 환자에서는 Road-Map Theory의 개념에 근거하여 내성 발생 이전에 보다 강력한 항바이러스제로의 변경을 고려해 볼 수 있는데, 아직까지 라미부딘 치료 경험이 있는 환자들에서의 클레부딘의 치료 성적은 보고된 바가 없다.<sup>18</sup>

이에 저자 등은 이전에 핵산유사체 치료의 경험이 없는 만성 B형간질환 환자들과 라미부딘으로 치료받은 경험이 있는 만성 B형간질환 환자들에서 클레부딘의 바이러스 증식 억제력, 약제내성의 발생 여부, 역전사효소 유전자의 변이 양상 및 안전성을 관찰하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2007년 1월부터 2008년 9월까지 대구·경북 지역의 4개 대학병원에 내원하여 만성 B형간질환으로 진단받고 초치료로 클레부딘을 3개월 이상 치

**Table 1.** Baseline clinical characteristics of enrolled patients

	Nucleos(t)ide-naïve (n=196)	LAM-experienced (n=75)	P-value
Clinical data			
Age (range), years	45.7±11.8 (19-80)	42.8±11.6 (18-64)	0.067
Gender (male), n (%)	124 (63.3)	57 (76.0)	0.318*
Liver status, n (%)			
No cirrhosis	146 (74.5)	56 (74.7)	0.611*
Cirrhosis	50 (25.5)	19 (25.3)	
C-P class A/B/C	34/12/4	13/6/0	
Laboratory data			
AST, IU/L	113.3±117.7	115.2±151.5	0.911
ALT, IU/L	152.9±169.8	173.9±231.3	0.413
<2×ULN, n (%)	63 (32.1)	33 (44.0)	
2-4.9×ULN, n (%)	92 (46.9)	18 (24.0)	0.003
≥5×ULN, n (%)	41 (20.9)	24 (32.0)	
Total bilirubin, mg/dL	1.2±1.6	1.3±1.4	0.761
Albumin, g/dL	4.2±0.6	4.4±0.6	0.832
Platelet, ×10 <sup>3</sup> /μL	183.5±72.2	187.2±73.6	0.704
PT, INR	1.1±0.3	1.0±0.2	0.293
Virological data			
HBeAg, n (%)			
positive	128 (65.3)	45 (60.0)	0.475*
negative	65 (33.2)	28 (37.3)	
NA	3 (1.5)	2 (2.7)	
HBV DNA, log <sub>10</sub> copies/mL	7.4±1.2	6.6±1.3	<0.001
Duration of follow-up, months			
> 12 months, n (%)	80 (40.8)	27 (38.6)	0.832

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; C-P, Child-Pugh; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; NA, not available; LAM, lamivudine; ULN, upper limit of normal.

The values were expressed as mean±standard deviation or number (%).

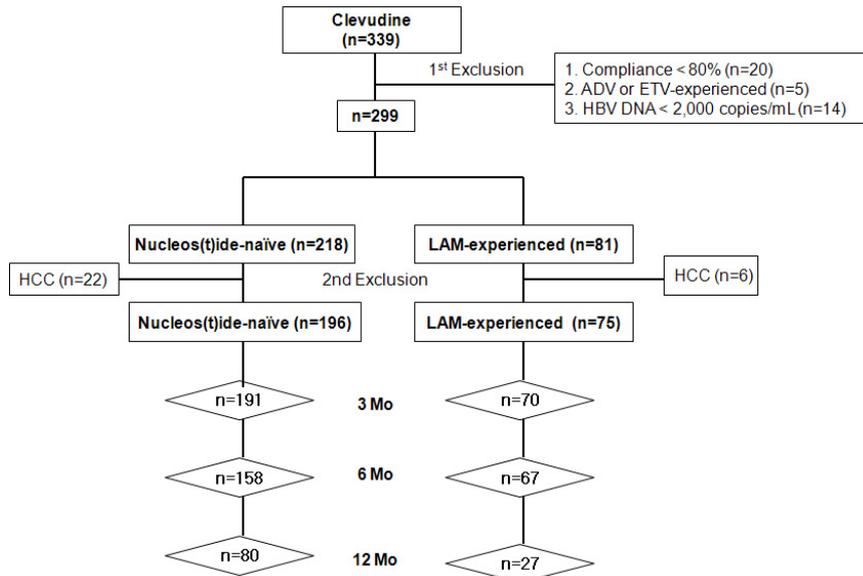
\*P-values were obtained by chi-square test.

료받았거나, 라미부딘 사용 경험이 있는 환자들 가운데 바이러스 돌과현상은 없지만 혈청 HBV DNA가 3 log<sub>10</sub>copies/mL 이상의 수치를 보이므로 클레부딘으로 전환하여 3개월 이상 치료받는 환자들을 대상으로 후향분석을 시행하였다.

대상 환자들은 모두 수직감염 또는 수년 이상의 만성 B형간염의 병력을 가진 18세부터 80세 사이의 성인들로서, C형간염바이러스 감염이 동반된

경우, 1년 이내에 인터페론 치료를 받은 경우, 라미부딘 이외의 다른 항바이러스제 치료를 받은 경우, 진단 당시 간세포암종이 동반된 경우, 만성 알코올 중독, B형간염 이외의 다른 간질환 병력이 있는 경우, 5년 이내 악성 종양이 동반된 경우 그리고 중대한 전신질환이 있는 경우는 분석에서 제외하였다.

모두 339명 환자의 자료가 수집되었는데, 기준을 만족한 환자들은 271명으로 클레부딘을 초치료로



**Figure 1.** Schematic diagram of enrolled patients. ADV, adefovir dipivoxil; ETV, entecavir; HCC, hepatocellular carcinoma; LAM, lamivudine.

사용한 환자는 196명(group A), 라미부딘의 투약 경험이 있는 경우는 75명(group B)이었다(표 1, 그림 1). 라미부딘 투약 경험은 과거 라미부딘 치료 후 2,000 copies/mL 이하로 감소되어 투약을 중단 하였으나 재발한 환자 37명과 투약 중 바이러스 돌파현상 없이 10<sup>5</sup> copies/mL 이하로 감소되지 않은 부분반응 환자 38명을 대상으로 하였다.

## 2. 방법

모든 환자에서 나이, 성별, 음주력, 인터페론 치료력을 조사하고, 혈액검사로 전혈구계산, 혈청 내 아스파라긴산 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP), 총 빌리루빈 및 알부민 수치 측정, 혈청 B형간염 e 항원(hepatitis B e antigen, HBeAg)과 HBeAg에 대한 항체(anti-HBe)검사 및 HBV DNA검사를 시행하였다. HBV DNA검사는 branched DNA법(Versant HBV DNA 3.0, Bayer Diagnostics, USA; 검출한계: 2,000 copies/mL) 또는 real-time polymerase chain reaction (PCR)법(COBAS Taqman, Roche Diagnostics,

USA; 검출한계: 70 copies/mL)을 사용하였고, 영상검사로 Tc 동위원소간주사, 복부초음파검사 또는 전산화단층촬영을 시행하였다.

대상 환자는 만성 B형간염, Child-Pugh 등급 A, B, C의 간경변증으로 분류하였고, 혈청 ALT 수치에 따라 정상 상한치(40 IU/L) 이내, 2배 미만, 2배 이상~5배 미만, 5배 이상으로 구분하였다. 간경변증은 임상적으로 정의하였는데, 초음파 혹은 전산화단층촬영에서 간표면의 요철, 간실질의 위축 소견과 함께 문맥압항진증의 증거가 있는 경우로 하였다. 문맥압항진증은 다음 중 하나 이상의 소견이 관찰되는 경우로 하였는데, 영상검사에서 비종대, 측부혈관 또는 복수가 관찰되는 경우, 상부내시경 검사에서 정맥류가 발견되는 경우, 또는 혈액검사에서 혈소판감소증(<12×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)이 관찰되는 경우로 하였다.

모든 환자에서 매번 진료 시의 자각증상에 대한 문진기록과 3개월 전후 간격으로 시행된 말초전혈 검사, 혈청 AST 및 ALT 수치, HBeAg과 anti-HBe, HBV DNA 정량검사 결과를 조사하였으며, 일부 환자에서 혈청 creatine phosphokinase(CPK) 수치에 대한 기록도 수집 가능하였다. 또한 치료

시작 후 3~6개월 사이에 혈청 HBV DNA 수치의 감소가 불충분하거나 치료 중 바이러스 돌파 현상이 발생한 경우 또는 지속적 감소 없이  $10^{2-3}$  copies/mL 전후의 부분반응을 보이는 환자들에서는 대체로 바이러스의 억제내성에 대한 유전자 검사가 시행되었으며, 이 검사는 HBV 역전사효소(reverse transcriptase, rt) 유전자 부위의 변이를 분석하는 것으로 2008년 후반부터는 direct sequencing 방법을 주로 사용하였고, 이전에는 라미부딘의 주된 내성 부위로 알려진 rt180번과 rt204번 아미노산에 대해 PCR-RFLP(restriction fragment length polymorphism)법을 사용하였다.

### 3. 효과 판정

치료 후 혈청 ALT 수치의 정상화, HBeAg 음성화 및 anti-HBe로의 혈청전환, 혈청 HBV DNA치의 감소 정도를 조사하고, HBV DNA 음전율 (<2,000 copies/mL) 및 바이러스 돌파현상과 내성 발생을 관찰하였다.

무반응은 치료 후 6개월까지 혈청 HBV DNA 수치가 2 log<sub>10</sub>copies/mL 이상 감소하지 않을 때, 부분반응은 HBV DNA치가 70 또는 2,000 copies/mL 이상에서 왕복하며 더 이상 감소하지 않는 경우로 간주하였고, 바이러스 돌파현상은 HBV DNA가 음전 상태를 유지하다가 2회 이상 재출현하거나, 최저치보다 10배 이상 증가할 때로 정의하였다.

### 4. 안전성 분석

모든 대상 환자들에서 진료 시 면담 기록과 혈액 검사 기록을 통해 안전성 분석을 시행하였다.

### 5. 통계 분석

대상 환자의 임상 특성과 음전율 분석에서 변수가 연속형인 경우는 Student *t*-test로, 범주형인 경우는 chi-square test로 비교하였다. 또한, 혈청 HBV DNA치의 감소 정도에 대한 분석은 반복 측정된 자료의 특성을 고려하여 일반선형모델(general linear model)의 반복측정법(repeated measures)을 이용하여 시점 및 군 간 비교를 실시하였다. 바이

러스 돌파현상의 누적발생률은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였고, 군 간의 비교는 log-rank test를 이용하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 프로그램(version 13.0, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 양측검정에서 *P*값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

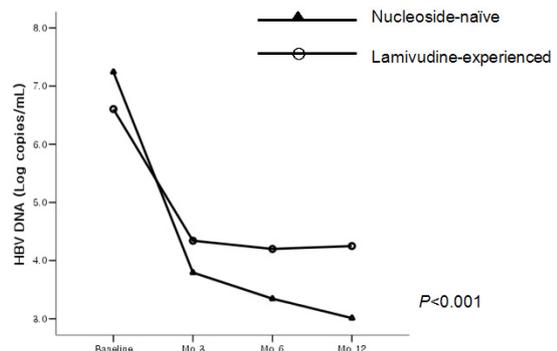
## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상 특성

대상 환자 271명(초치료군 196명, 라미부딘 경험군 75명)의 임상적 특성을 표 1에 요약하였다. 초치료군의 나이는 45.7±11.8(평균±표준편차)세였으며, 남자가 63.3%, HBeAg 양성 예가 65.3%를 차지하였고, 혈청 HBV DNA 수치는 7.4±1.2 log<sub>10</sub>copies/mL였으며, 추적관찰기간은 평균 7.9개월(범위: 3~21개월)이었다. 라미부딘 경험군의 나이는 42.8±11.6세, 남자가 76.0%, HBeAg 양성 예가 60.0%였고, 혈청 HBV DNA 수치는 6.6±1.3 log<sub>10</sub>copies/mL, 추적관찰기간은 평균 8.0개월(범위 3~20개월)이었다.

### 2. 혈청 HBV DNA치의 감소 정도 및 음전율

초치료군 196예에서 혈청 HBV DNA치의 감소 정도는 3개월, 6개월, 12개월째 각각 3.6, 4.1, 4.4



**Figure 2.** HBV DNA decrement after 0, 3, 6, and 12 months of clevidine treatment in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-exposed patients. The differences are significant (as assessed using repeated-measures analysis of variance of general linear models).

**Table 2.** Therapeutic outcomes of nucleos(t)ide-naïve patients and lamivudine- experienced patients

	Nucleos(t)ide-Naïve (n=196)	LAM-experienced (n=75)	P-value
HBV DNA negativity, % (n)			
Month 3	54.5 (104/191)	42.9 (30/70)	0.064
Month 6	69.6 (110/158)	56.7 (38/67)	0.062
Month 12	75.0 (60/80)	51.9 (14/27)	0.032
ALT normalization, % (n)			
Month 3	93.3 (182/195)	98.6 (73/74)	0.080
Month 6	98.1 (156/159)	94.1 (64/68)	0.111
Month 12	87.5 (70/80)	63.0 (17/27)	0.011
HBe Ag loss, % (n)			
Month 3	11.6 (14/121)	11.1 (5/45)	0.934
Month 6	25.7 (26/101)	19.0 (8/42)	0.392
Month 12	30.5 (18/59)	33.3 (6/18)	0.821
HBe Ag/Ab seroconversion			
Month 12	16.9 (10/59)	16.7 (3/18)	0.978
Virological non-response, % (n)			
	1.0 (2/196)	6.7 (5/75)	0.009
Viral breakthrough, % (n)			
total during follow-up	14.8 (29/196)	38.7 (29/75)	
≤Month 6	1.3 (2/158)	6.0 (4/67)	<0.001
≤Month 12	10.0 (8/80)	44.4 (12/27)	<0.001

ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; LAM, lamivudine.

P-values were obtained by chi-square test.

log<sub>10</sub>copies/mL였고, 라미부딘 경험군 75예에서는 각각 2.5, 2.8, 2.4 log<sub>10</sub>copies/mL로 초치료군에서 혈중 바이러스량의 감소 정도가 현저하였다(P<0.001)(그림 2).

HBV DNA 음전율(<2,000 copies/mL)은 초치료군에서 3개월, 6개월 12개월째 각각 54.5%(104/191), 69.6%(110/158), 75.0%(60/80)였고, 라미부딘 경험군에서는 각각 42.9%(30/70), 56.7%(38/67), 51.9%(14/27)로 초치료군에서 12개월째 HBV DNA 음전율이 유의하게 높았다(P=0.032)(표 2, 그림 3A).

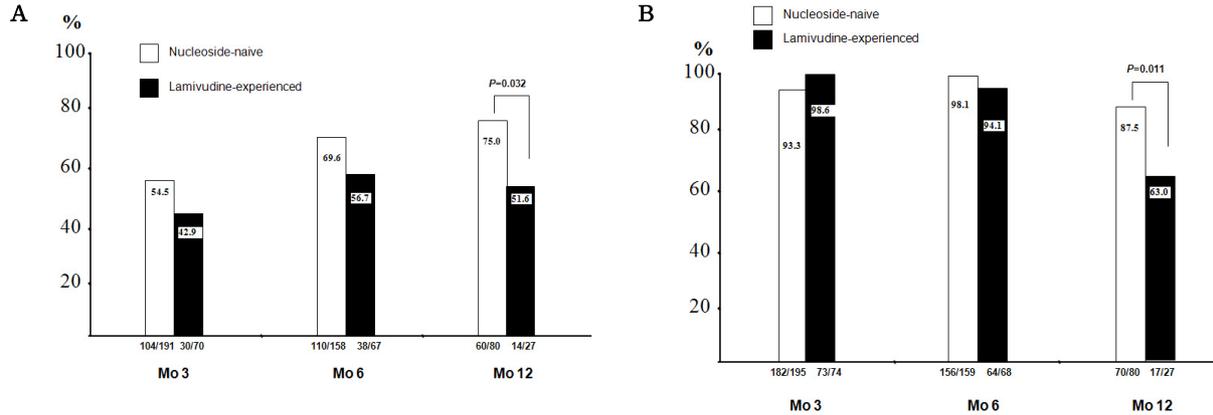
### 3. 혈청 ALT치의 정상화

초치료군의 혈청 ALT치 정상화율은 3개월, 6개월, 12개월째 각각 93.3%(182/195), 98.1%(156/159), 87.5%(70/80)였고, 라미부딘 경험군에서는

98.6%(73/74), 94.1%(64/68), 63.0%(17/27)로 초치료군에서 12개월째 ALT 정상화율이 유의하게 높았다(P=0.011)(표 2, 그림 3B).

### 4. HBeAg 음전 및 혈청전환

HBeAg 양성인 환자는 초치료군 128명, 라미부딘 경험군 45명이었다. 이들 가운데 3개월, 6개월, 12개월째 HBeAg 음전율은 초치료군에서 각각 11.6%(14/121), 25.7%(26/101), 30.5%(18/59)였고, 라미부딘 경험군에서 각각 11.1%(5/45), 19.0%(8/42), 33.3%(6/18)로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(12개월째 P=0.821). 12개월째 anti-HBe로의 혈청전환율도 초치료군에서 16.9%(10/59), 라미부딘 경험군에서 16.7%(3/18)로 두 군 간에 차이가 없었다(P=0.978)(표 2).



**Figure 3.** (A) Rates of HBV DNA negativity and (B) ALT normalization during clevudine treatment. At 12 months following initiation of clevudine treatment, differences between the two groups are statistically significant (chi-square test,  $P=0.032$  and  $0.011$  for A and B, respectively).

**Table 3.** Mutational patterns in reverse transcriptase of HBV DNA polymerase gene after clevudine therapy in naïve and lamivudine-experienced chronic hepatitis B patients

	Nucleos(t)ide-Naïve (n=14)	LAM-experienced (n=15)
Duration of therapy, month	13.3 (6-21)	10.6 (6-17)
A181V	1	0
A181T	1	1
M204I	7	4
L80I+M204I	2	1
L180M+M204I	1	7
L180M+T184S+M204I	1	0
M204IV207I	1	1
L80I+M204I+V214A+P237H	0	1

LAM, lamivudine.

Mutational pattern was investigated by using direct sequencing or PCR-RFLP assay.

### 5. 바이러스 돌파현상과 역전사효소 유전자의 약제 내성 변이 양상

초치료군 196명 가운데 치료 시작 후 21개월까지 내성 바이러스가 확인된 예는 29명으로 14.8%의 내성 발생률을 보였고, 이들 중 바이러스 무반응 2명, 바이러스 돌파현상이 14명에서 나타났으며, 돌파현상은 투약 후 15.1±3.8개월(범위; 10~20개월)에 발생하여 누적발생률은 6개월째 1.3%(2/158), 12개월 10.0%(8/80)였다. 또한, 라미부딘 경험군 75명 중에 클레부딘 치료 시작 후 20개월까지 29명(38.7%)에서 내성 바이러스를 확인하였으

며, 이 가운데에서 바이러스 무반응 5명, 바이러스 돌파현상이 14명에서 관찰되었고, 돌파현상은 투약 후 평균 8.8±4.4개월(범위; 2~17개월)에 발생하여 누적발생률은 6개월, 12개월째 각각 6.0%(4/67), 44.4%(12/27)로 초치료군에 비해 유의하게 높았다( $P<0.001$ )(그림 4).

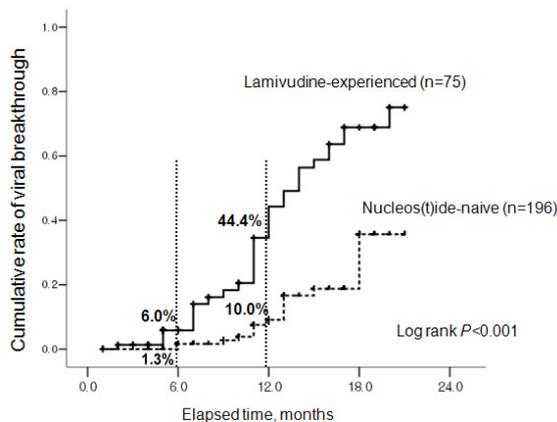
초치료군에서 무반응 혹은 바이러스 돌파현상을 보인 16명 가운데 14명에서 바이러스 유전자 변이 검사가 양성되었고, 음성으로 나타난 2예에서는 rt180번과 rt204번 아미노산 부위만 검사한 환자였다. 내성바이러스검사는 치료 후 평균 13.3(6~21)

**Table 4.** Therapeutic outcomes in lamivudine-experienced patients according to the period of lamivudine use

	Past experience (n=37)	Present experience (n=38)	P-value
LAM duration, mo	18.8±14.9	14.6±15.7	0.242
LAM-CLV interval, mo	26.2±21.4	0	<0.001
Baseline HBV DNA, log <sub>10</sub> copies/mL	7.1±1.1	6.1±1.4	0.001
Pre-CLV YMDD mutation, n (%)			
Negative	11/11	19/19	1.000
NA	26	19	
Virologic responses			
HBV DNA negative, % (n)			
month 6	63.6 (21/33)	47.1 (16/34)	0.215*
month 12	58.3 (7/12)	46.7 (7/15)	0.391*
Viral BT			
month 6, % (n)	3.0 (1/33)	8.8 (3/34)	0.536
month 12, % (n)	50.0 (6/12)	40.0 (6/15)	0.762*
Nonresponse, %	8.1 (3/37)	10.5 (4/38)	1.000
ALT normalization			
month 6	93.9 (31/33)	97.1 (33/34)	0.537*
month 12	75.0 (9/12)	53.3 (8/15)	0.131*
Duration of follow-up, months			
>12 months, % (n)	32.4 (12/37)	39.5 (15/38)	0.779

ALT, alanine aminotransferase; BT, breakthrough; CLV, clevudine; HBV, hepatitis B virus; LAM, lamivudine; NA, not available, YMDD, Tyrosine-Methionine-Aspartate-Aspartate.

\*P-value were obtained by chi-square test



**Figure 4.** Cumulative rates of viral breakthrough (Kaplan-Meier plot). Differences between the two groups are statistically significant (log rank test,  $P<0.001$ ).

개월째 검사하여 확인하였으며 변이 내용은 M204I가 7예였고, L80I+M204I 2예, A181V, A181T,

L180M+M204I, M204I+V207I 및 L180M+T184S+M204I 변이가 각각 1예였다. 라미부딘 경험군에서는 무반응 혹은 바이러스 돌파현상을 보인 19명 가운데 15명에서 유전자변이검사서 양성하였고, 평균 10.6(6~17)개월째 확인되었으며, A181T 1예, M204I변이 4예, L80I+M204I 1예, L180M+M204I 변이가 7예, M204I+V207I 및 L80I+M204I+V214A+P237H가 각각 1예였다(표 3).

### 6. 라미부딘 경험군에서 경험 시기에 따른 클레부딘의 항바이러스 효과

라미부딘 경험군 가운데 라미부딘 중지 후 혈청 HBV DNA가 상승하여 다시 클레부딘을 투여한 라미부딘경험군은 37명이었고, 이들의 과거 라미부딘 투약은 18.8±14.9개월, 휴약 기간은 26.2±21.4개월이었다. 한편, 라미부딘을 투약하던 중 불

충분한 바이러스반응으로 클레부딘으로 변경한 부분반응 환자군은 38명이었는데, 이들의 라미부딘 투약기간은 14.6±15.7개월이었다(표 4).

HBV DNA 음전율은 과거 치료군에서 6개월, 12개월째 각각 63.6%, 58.3%로 최근 치료군의 47.1%, 46.7%보다 다소 높았지만 두 군 간에 통계적 유의성은 없었고, 바이러스 무반응률과 돌파현상의 비율도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 4). 또한, 클레부딘을 투여하기 전에 YMDD 변이 검사를 시행하여 변이가 발견되지 않은 환자 30명을 대상으로 따로 분석하였을 때도 바이러스 무반응이 2명에서 관찰되었으며, 바이러스 돌파가 8명(2개월째 1명, 5개월째 2명, 7개월째 1명, 11개월째 2명, 14개월째 1명 그리고 17개월째 1명)에서 발생하였다.

## 7. 안전성과 부작용

클레부딘은 대부분의 환자에서 안전하고 그 부작용은 경미하였다. 그러나 2.9%(10/339)에서는 혈청 AST치의 상승을 동반하며 피로감과 사지 및 전신쇠약감을 호소하였다. 외래 진료실 방문 시 환자에 대한 문진과 증상에 따라 불규칙적으로 60명의 환자에서 치료 6~18개월 사이에 일회성으로 혈청 CPK치를 검사하였고, 이 중 15명에서 정상 상한치의 1.5배 이상 증가를 보였으며 일부 환자에서는 AST치의 증가도 동반되었다. 혈청 AST치 상승은 클레부딘 치료 후 정상 또는 감소되어 유지되다가 AST 단독 또는 ALT치와 같이 상승되는 환자군이 12.8% 정도였으며 이 가운데는 근육병증 외에 바이러스 돌파와 함께 생화학적 돌파환자도 포함되었다. 혈청 CPK치는 10.0%(7/70)에서 혈청 상한치의 3배 이상 증가되었으나 처음에는 대부분 증상을 호소하지는 않았거나 경미한 자각증상을 보였고, 대부분 치료 중단 후 수개월 내에 모두 정상치로 감소하였으며, 클레부딘 초치료군과 라미부딘 경험군 모두에서 나타났다. 입원치료를 할 정도의 근육병증을 보인 46세 여자 환자는 클레부딘 초치료 환자로 수개월 동안의 전문의 진료를 받을 만큼 중증의 근육병증을 보였는데, 치료 3~4개월부터 시작된 피로감, 하지무력감으로 6개월째에는

**Table 5.** Adverse effects of clevidine treatment

	n=339
Gastrointestinal disturbance	6 (1.8)
Upper respiratory symptoms	2 (0.6)
Muscle-related	10 (2.9)
Rash	1 (0.3)
Palpitation	1 (0.3)
Thrombocytopenia	1 (0.3)
Otalgia	1 (0.3)
Impotence	1 (0.3)
Weight loss	1 (0.3)
AST increased	29/226 (12.8)
Blood CPK increased	7/70 (10.0)

The values were presented with number (%) of patients.

AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase.

보행이 불가능할 정도의 하지근력 약화, 호흡곤란 등을 호소하였다. 혈청 HBV DNA는 70 copies/mL 이하로 감소하였으나 혈액검사에서 AST 140 U/L, CPK 1,555 U/L, lactate dehydrogenase 648 U/L의 증가 소견을 보였고, 클레부딘을 중단한 후 검사 수치가 정상화되었다. 또 이들 환자 중 2명은 심한 근무력증과 피로감을 호소하였고 갑상선기능저하증을 동반하여 치료 중이었으며, 1예는 고지혈증 치료약을 복용하고 있었고, 이들 모두 클레부딘 투약만 중단한 뒤 호전되었으며, 2예에서는 자가면역항체 양성 반응을 보였다. 50세 남자 환자 1명은 혈청 CPK치는 이상이 없었으나 투약 3개월째에 성기능 약화를 호소하였는데 중단 후 회복되었으며, 46세 남자는 혈청 CPK치가 정상 상한치의 3배 이상 증가하면서 체중감소, 안구통증 및 전신쇠약감을 호소하였으나 투약 중단 후 역시 검사 소견과 증상이 모두 호전되었다(표 5).

## 고 찰

1980년대부터 사용한 HBV 백신은 가장 근본적으로 HBV 감염 및 관련 질환을 차단할 수 있는 예

방법으로, 백신 도입 이후 HBV 감염 및 급·만성 B형간질환과 간세포암종의 발생은 현저히 감소하였다.<sup>17-20</sup> 그러나 이미 감염된 만성 B형간염 환자는 효과적인 항바이러스치료가 없어 간경변증 및 간세포암종 발생의 고위험군으로 중국에는 합병증 관리를 위해 반복적인 내과적, 외과적인 치료 또는 간이식 등이 필요하게 된다. 1980년대 후반부터 사용한 인터페론 주사치료는 면역 증강과 항바이러스 작용으로 혈청 HBV DNA의 감소, HBeAg의 음전 및 혈청전환을 유발하고 간효소치 및 기능검사 소견을 향상시킬 수 있지만 제한된 환자에서 제한된 효과만을 보이고, 부작용으로 인해 충분한 치료를 하기가 용이하지 않으며, 특히 수직감염이 많은 아시아 지역의 환자에서는 효율이 낮다.<sup>23-25</sup>

1997년 이후 라미부딘을 필두로 사용되기 시작한 경구용 뉴클로시드 제제는 투약의 간편성과 적은 부작용으로 인해 현재 HBV 관련 만성 간질환 치료의 주축을 이루고 있다. 하지만 장기투약 시 발생하는 약제내성은 이들 약제가 갖는 가장 큰 문제점이라 하겠다. 라미부딘은 치료 1년, 2년, 3년, 4년, 5년째에 각각 23%, 46%, 55%, 71%, 65%의 내성 발생률을 보이고, 2003년부터 사용된 아데포비어 디피복실이나 2006년 미국 등에서 허가된 텔비부딘도 라미부딘보다는 낮지만 투약기간에 따라 내성 발생률이 점차 증가하며, 아데포비어 초치료군에서 1년, 2년, 3년, 4년, 5년 내성 발생률은 각각 0%, 3%, 11%, 18%, 29%이다.<sup>26-28</sup> 2007년부터 국내에 사용된 엔테카비어는 초치료군에서 5년 누적 내성률이 현재까지 약 1%로 가장 낮은 내성 발생률을 나타내지만 아직 더 관찰이 필요하다.<sup>29</sup> 그러나 라미부딘 내성 환자에서 2차 약제로 사용될 때의 내성 발생률은 초치료 시에 비해 훨씬 높아 엔테카비어의 경우 1년, 2년, 3년, 4년, 5년째 각각 1%, 11%, 27%, 40%, 43%이고, 아데포비어의 경우 1년과 2년째 각각 18%, 25%이다.<sup>30-32</sup>

클레부딘은 2007년 3월부터 한국에서만 만성 B형간질환 치료제로 허용된 약제로서 라미부딘 및 그 이후 개발되어 허용된 아데포비어 디피복실, 텔비부딘, 엔테카비어 등의 약제들처럼 6개월 내지 5

년 이상 장기투여 효과에 대한 임상 데이터에 대한 보고가 거의 없는 실정이다. 저자 등은 클레부딘 초치료 1년 이상의 성적과 함께 이미 이전에 라미부딘 투여 경험이 있는 환자들에서 클레부딘으로 변경 투여한 환자들에서의 치료 성적을 비교하였다.

유 등이 보고한 클레부딘 24주 치료 성적에 의하면, HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 182명에서 투여 6개월 후 HBV DNA가 평균 5.10 log<sub>10</sub>copies/mL 감소하였고, 59%에서 300 copies/mL 이하였으며, HBeAg 음전과 anti-HBe로의 혈청전환은 각각 11.1% 및 7.6%였다.<sup>16</sup> 그리고 혈청 ALT치는 68.2%에서 정상화되었고, 약제내성은 없었으며 라미부딘 관련 약제내성 유전자 변이인 HBV 역전사효소 180번이나 204번 부위의 아미노산 변이도 없었다. 본 연구에서는 초치료군에서 치료 시작 후 6개월, 12개월째에 HBV DNA는 각각 4.1, 4.4 log<sub>10</sub>copies/mL가 감소하였고, 혈청 HBV DNA의 음전율(<2,000 copies/mL)은 각각 69.6%(110/158), 75.0%(60/80)였으며, HBeAg 음전율은 각각 25.7%, 30.5%였다. 혈청 ALT치는 6개월, 12개월째 각각 98.1%, 87.5%에서 정상화되었다. 한편, 바이러스 돌과현상은 치료 시작 후 6개월째 1.3%(2/158), 12개월째에 10.0%(8/80)에서 관찰되었는데, 초기 바이러스반응이 있는 후 부분반응만 보이며 바이러스 증식이 10<sup>2-3</sup> copies/mL 이상 지속된 환자들의 대부분이 시간이 경과하면서 바이러스 돌과현상을 나타냈다. 고 등도 클레부딘을 1년 이상 투여받은 환자 55명 가운데 2명(3.6%)에서 바이러스 돌과현상을 보고한 바 있다.<sup>33</sup> 저자의 성적과 바로 비교할 수는 없지만 사용한 바이러스 정량검사의 한계와 검사의 시간적 간격 및 환자의 기본적 특성 등도 고려해야 한다.

Yuen 등은 라미부딘 치료 6개월째 혈청 HBV DNA치가 1,000 copies/mL 이상인 경우 63%에서 라미부딘 내성이 발생하였고, 1,000 copies/mL 이하인 경우는 13%에서만 내성이 발생하였다고 보고하였으며,<sup>34</sup> 위에서 언급한 바와 같이 라미부딘 내성이 발생한 후 구제 목적으로 다른 항바이러스제를 사용할 경우 내성 발생률은 증폭된다. 이와

같은 연구 결과들을 근거로 치료 6개월째에 불완전한 바이러스반응을 보일 경우 임상적으로 내성이 발생되기 이전에 보다 강력한 약제로 바꾸거나 교차내성이 없는 다른 약제를 추가하는 road-map theory가 제시되었다.<sup>18</sup> 그러나 라미부딘 치료 경험은 있으나 검사 소견상 내성을 보이지 않는 환자에서 다른 항바이러스제로 변경 치료를 한 연구는 흔치 않다. 본 연구에서 라미부딘 치료 경험이 있던 환자에서 초치료군에 비해 클레부딘의 효과가 감소하였는데, 치료 시작 후 6개월, 12개월째에 혈청 HBV DNA의 감소폭은 각각 2.8, 2.4 log<sub>10</sub>copies/mL였고, HBV DNA가 2,000 copies/mL 이하로 감소한 환자의 비율은 각각 56.7%(38/67), 51.9%(14/27)였다. HBeAg 음전율은 치료 시작 후 6개월, 12개월째에 각각 19.0%, 33.3%로 초치료군과 차이가 없었다. 한편, 바이러스 돌파현상은 치료 6개월, 12개월째 누적발생률이 각각 6.0%(4/67), 44.4%(12/27)에 달하여, 클레부딘 역시 아데포비어나 엔테카비어처럼 라미부딘 경험이 있는 환자에서는 초치료군에 비해 유의하게 내성 발생이 높음을 보여주었다. 특히, 치료 전 YMDD 변이가 발견되지 않았던 환자들 30명만을 대상으로 분석하였을 때도 바이러스 무반응 2명(6.7%), 바이러스 돌파 7명(23.3%)이 발생하였으며, 이는 치료 전 비록 YMDD 변이가 발견되지 않더라도 라미부딘 경험자에서 클레부딘으로 변경 치료할 때는 바이러스 돌파의 위험이 증가할 수 있으므로 주의가 필요함을 시사한다.

저자 등은 혈청 HBV DNA치가 10<sup>3-5</sup> copies/mL 정도에서도 약제내성과 관련된 유전자변이검사를 시행하였으며, 무반응, 부분반응 혹은 바이러스 돌파현상을 보인 환자로서 유전자 변이를 확인한 환자는 초치료군과 라미부딘 경험군에서 각각 29명이었다. 표 3에서 표기한 바와 같이 초치료군 환자로 바이러스 돌파를 동반한 14명에서는 내성 변이가 평균 13.3개월째 발견되었으며, 역전사효소 아미노산 M204I 변이가 7예로 가장 많았고 M204I 변이는 대부분 9~15월째 나타났다. 라미부딘 경험군으로 바이러스 돌파를 보인 15명에서는 내성 변

이가 평균 10.6개월째 발견되었고, M204I 변이와 L180M+M204I가 각각 7예, 4예로 가장 많았으며 그 외 L80I, V214A, P237H 등에도 변이가 관찰되었다. 고 등도 라미부딘 사용 후 바이러스 반응이 미흡한 환자에서 클레부딘으로 변경 투약한 후 M204I와 L80I 변이를 보인 클레부딘 내성 1예를 보고한 바 있다.<sup>35</sup> 한편, 클레부딘 초치료군에서 3개월과 12개월째 모두 2예에서 181번 변이가 관찰되어 내성 치료를 위한 약제 선택 시 타약제와의 교차내성 또는 다약제내성 발생에 유의해야 할 것으로 생각된다. 저자 등의 관찰은 다기관 후향연구이며 일부 기관의 최근 결과에서만 sequencing 방법으로 유전자변이검사를 시행하였기에 HBV 역전사효소의 180번과 204번 이외의 변이 부위는 대다수 간과되었다고 생각한다. 따라서 역전사효소의 유전자 중 각 약제에 따라 흔히 호발되는 부위로 알려진 제한된 부위만을 검사한다면 내성 예방을 위한 약제 선택에 오류를 범할 수 있다.<sup>36</sup>

현재까지 사용되는 모든 경구용 핵산유사체 제제는 장기투여에도 불구하고 약제 자체에 의한 부작용은 거의 보고가 없다. 투여용량에 따라 부작용이 증가되는 아데포비어나 테노포비어와 관련된 근위신세뇨관 독성은 가역적이지만 아데포비어를 매일 10 mg 복용할 때 5년 이상 투여 시 3~8%에서 신독성을 동반하며, 저자는 최근 저인산혈증과 골다공증으로 치료를 받고 회복된 예를 경험한 바 있다.<sup>37</sup> 라미부딘도 드물게 근육병증, 신경병증, 체장염을 일으키며, 특히 텔비부딘은 1년에 7%, 2년에 12%의 환자에서 3~4 등급의 높은 CPK치의 상승을 나타내고 근육병증을 동반할 수 있으므로 치료 전과 후 3~6개월 간격 또는 임의로 반드시 추적 검사를 하여야 한다.<sup>38-40</sup> 그간의 임상시험에서 클레부딘은 대부분의 환자에서 부작용이 없거나 경미하였고 안전하였다. 저자 등은 표 5에 기록한 바와 같이 여러 가지 증상을 경험하였고 대부분의 경우 치료의 지속성에 영향을 미치지 않았으나 클레부딘 치료가 장기화되면서 혈청 HBV DNA치와 AST치의 호전을 보인 후 다시 AST치와 또는 CPK치만 증가하면서 피로감과 전신쇠약감을 동반

하는 근육병증을 보이는 환자의 예가 2.9% 정도로 증가함을 경험하고 있으며, 이 가운데 몇 명은 심한 근육병증 증상을 보여 일상생활이 불가능할 정도였다. 하지만 증상이 심하더라도 대부분은 클레부딘을 중단한 후 검사 소견은 수개월 내 호전되었으며 증상도 차차 소실되었다. 따라서 클레부딘 투약 시 발생 가능한 근육병증은 세심한 경과관찰과 함께 혈청 CPK와 AST치의 변화를 정기적으로 검사하면 조기 발견과 예방이 가능하며, 특히 저자의 경우 2예의 근육병증 환자에서 자가면역질환을 동반하였고 1예는 고지혈증 치료로 1년 이상 심바스타틴을 복용하고 있었으며 클레부딘 투약만 중단한 후 근육병증과 관련된 혈액검사이상 소견과 증상은 호전되었다.

요약하면, 클레부딘 초치료 1년째 결과는 혈청 HBV DNA 수치가 2,000 copies/mL 이하로 감소하는 환자의 비율이 75%에 달하였으나 10%에서는 바이러스 돌파현상과 함께 내성 바이러스가 확인되었으며, 2예에서 181번 변이가 관찰되었다. 특히 라미부딘 치료 경험이 있는 환자에서는 바이러스 무반응이 6.7%, 치료 1년째 바이러스 돌파현상과 내성 바이러스 발생률이 44.4%로 초치료군에 비해 유의하게 많이 발생하였다. 이는 치료 전 YMDD 변이검사서 음성을 보인 경우라도 마찬가지로 변이검사 방법에 따른 민감도나 정확성 또는 변이 바이러스의 양적 차이에 따라서 내성 바이러스 발생률은 달라질 수 있다. HBV DNA가 70 copies/mL 이하로 감소되었다가도 바이러스 돌파현상이 생긴 환자에서는  $10^{3-4}$  copies/mL 전후에서도 내성 바이러스가 확인된 예도 있었다. 저자 등의 결과로 미루어 볼 때 치료기간이나 시점을 불문하고 라미부딘 치료 경험을 가진 환자에서는 클레부딘 치료 시 쉽게 교차내성을 일으킬 수 있으므로 치료 실패의 원인이 된다. 클레부딘 복용 중 대부분의 환자에서는 부작용이 없고 안전하였지만, 일부의 환자에서는 혈청 HBV DNA가 70 copies/mL 이하로 감소하는 우수한 항바이러스 효과에도 불구하고 심한 근육병증의 증상과 일상 활동의 장애로 인해 투약을 중단하여야만 했고 중단 후 호전된 예들이

있었다.

## 요 약

**목적:** 저자 등은 만성 B형간질환 환자로서 뉴클레오시(티)드 경험이 없는 환자와 라미부딘 치료 경험이 있는 환자에서 클레부딘 치료 1년째의 성적을 비교 분석하고, 안전성을 평가하였다. **방법:** 2007년 1월부터 2008년 9월까지 대구·경북 지역의 4개 대학병원에 내원하여 만성 B형 간질환으로 진단받고 초치료로서 클레부딘을 3개월 이상 투여 받은 환자 196명과 라미부딘 사용 경험이 있으면서 클레부딘으로 변경하여 3개월 이상 투여받은 환자 75명을 후향 분석하였다. **결과:** 혈청 HBV DNA 감소 정도는 치료 6개월, 12개월째에 초치료군에서 각각 4.1, 4.4  $\log_{10}$ copies/mL, 라미부딘 경험군에서 각각 2.8, 2.4  $\log_{10}$ copies/mL로 초치료군에서 유의하게 감소폭이 컸다( $P < 0.001$ ). 혈청 HBV DNA가 치료 6개월, 12개월째 2,000 copies/mL 이하로 감소한 환자의 비율은 초치료군에서 각각 69.6%, 75.0%, 라미부딘 경험군에서 각각 56.7%, 51.6%로 초치료군에서 유의하게 높았다(각각  $P = 0.062$ ,  $P = 0.032$ ). 그러나 12개월째 HBeAg의 음전 및 anti-HBe로의 혈청전환율은 초치료군 각각 30.5%, 16.9%, 라미부딘 경험군 각각 33.3%, 16.7%로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 바이러스 돌파현상과 내성 바이러스의 발생률은 치료 6개월, 12개월째 초치료군에서 각각 1.3%(2/158), 10.0%(10/80), 라미부딘 경험군에서는 각각 6.0%(4/67), 44.4%(12/27)로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). 라미부딘 경험군으로 치료 전 라미부딘 내성검사서 음성이었던 환자 30명 가운데 바이러스 무반응 2명(6.7%), 바이러스 돌파 7명(23.3%)이 발생하였다. 바이러스 돌파와 동반된 HBV 역전사효소의 아미노산 변이 부위는 초치료군에서는 M204I 변이가 14예 중 7예로 가장 많았고, 라미부딘 경험군에서는 15예 중 L180M+M204I가 8예, M204I 변이가 5예로 대부분을 차지하였으며, 181번 부위의 내성이 두 군 합하여 3명에서 나타났다.

환자의 대부분에서 클레부딘은 부작용이 없고 안전하였으나 소수 환자에서는 근육병증 증상이 관찰되었으며 투약 중단 후 호전되었다. **결론:** 만성 B형간염 환자에 대한 클레부딘 치료 1년째의 성적은 비교적 양호하지만 라미부딘과 클레부딘은 교차내성이 빈번히 발생하는 것으로 판단되며, 다약제내성과 관련이 있는 181번 유전자 변이가 동반되기도 한다. 또한 드물지 않게 근육병증이 발생하므로 세심한 관심과 추적이 필요하다.

**색인단어:** 만성 B형간염, 클레부딘, 라미부딘, 바이러스 내성, 근육병증

### 참고문헌

- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-546.
- Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S303-S309.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
- Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
- Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
- Hann HW. Active antiviral therapy for chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54:19-30.
- Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: a multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005;32:173-184.
- Lee HJ. The effect of lamivudine in HBV-positive patients with progressively aggravating chronic liver disease and active HBV DNA multiplication. *Korean J Hepatol* 2000;6:73-81.
- Lee HJ, Eun JR, Jang BI, Kim TN. Prevention by lamivudine of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus. *Gut and liver* 2007;1:151-158.
- Wright TL. Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 1):S31-S36.
- Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Biselli M, Camma C, Trevisani F, et al. High risk of hepatocellular carcinoma in anti-HBe positive liver cirrhosis patients developing lamivudine resistance. *J Viral Hepat* 2004;11:439-442.
- Balakrishna Pai S, Liu SH, Zhu YL, Chu CK, Cheng YC. Inhibition of hepatitis B virus by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyl uracil. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:380-386.
- Ma T, Pai SB, Zhu YL, Lin JS, Shanmuganathan K, Du J, et al. Structure-activity relationships of 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta-L-arabinofuranosyl) pyrimidine nucleosides as anti-hepatitis B virus agents. *J Med Chem* 1996;39:2835-2843.
- Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, et al. A phase II dose escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.
- Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, et al. Twenty-four week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
- Yoo BC, Kim JH, Kim TH, Koh KC, Um SH, Kim YS, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007;46:1041-1048.
- Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.
- Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996;276:906-908.
- Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
- Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int* 2003;23:309-314.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
- Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
- Palumbo E. Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy: a review. *Am J Ther* 2007;14:306-309.
- Lee HJ, Suh JI, Jang BI. The effect of recombinant interferon alpha-2b(Reaferon<sup>®</sup>) in the patients with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:777-785.
- Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD

- variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
27. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
  28. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
  29. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance [Abstract]. *Hepatol Int* 2008;2:S76-S77.
  30. Colonna RT, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Eggers B, Yu D, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):S294.
  31. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
  32. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
  33. Koh SY, Kwon SY, Choi WH, Kim BK, Lee CH. Antiviral efficacy of clevudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2008;14(Suppl 3):S42.
  34. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.
  35. Koh KH, Kang CJ, Kim DH, Choi YW, Kim MJ, Cheong JY, et al. Development of clevudine resistance after switching from lamivudine in a patients with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:325-328.
  36. Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S, Trepo C, et al. Impact of hepatitis B virus rt181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatology* 2008;48:747-755.
  37. Lee HJ, Kim TN, Eun JR, Choi JW. A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2008;14:381-386.
  38. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(Suppl 5):S185-S195.
  39. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
  40. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.