

## 만성 B형 바이러스성 간염환자에서 lamivudine 52주 투여의 치료효과에 대한 연구

견진옥<sup>1,2</sup> · 오정미<sup>1\*</sup> · 조성원<sup>3</sup>

<sup>1</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원, <sup>2</sup>이주대학교 의과대학병원 약제부, <sup>3</sup>이주대학병원 내과

### The Effect of 52 week Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B

Jinok KYUN<sup>1,2</sup>, Jung Mi OH<sup>1\*</sup> and Sung Won CHO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, 53-12 Chungpa-dong 2ka, Youngsan-ku, Seoul 140-742, Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Ajoo University Medical Center

<sup>3</sup>Internal Medicine, Ajoo University Medical Center

(Received April 1, 2001; accepted June 18, 2001)

**Abstract** – Lamivudine, an oral nucleoside analogue, effectively inhibits hepatitis B virus replication and reduces hepatic necroinflammation in patients with chronic hepatitis B. Although lamivudine has shown a promise in patients with chronic hepatitis B, a long-term data on Korean patients with hepatitis B are lacking. The purpose of this study is to evaluate the effects and safety of 52-week lamivudine therapy in Korean patients with chronic hepatitis B. A total of twenty-nine patients (27 male and 2 female) who had received 100 mg of oral lamivudine daily for 52 weeks were evaluated, retrospectively. The mean age of 29 patients in the study group was  $37.7 \pm 8.9$  years (range 19-54). Pretreatment HBV PCR and HBsAg were positive in all 29 patients, and HBeAg were positive in 25 patients (86%). The serum HBV DNA of 28 patients (97%) significantly fell to undetectable levels ( $<5$  pg/ml) within 12 weeks of therapy and it remained undetectable in 24 patients (83%) by the end of 52-week therapy ( $p < 0.001$ ). Mean serum ALT levels of 29 patients declined to the normal range within 12 weeks and remained within the normal range during the evaluative period ( $p < 0.05$ ). The proportions of patients with HBeAg seroconversion (loss of HBeAg, development of antibody to HBeAg, and undetectable HBV DNA) were 42% after 52-week therapy. The differences of response to lamivudine therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients were negligible ( $p > 0.05$ ). Furthermore, the study showed that pretreatment serum HBV DNA and ALT levels have no effect to the efficacy of lamivudine therapy ( $p > 0.05$ ). Further comparison of lamivudine's efficacy showed that lamivudine is just as efficacious in patients with cirrhosis as without cirrhosis ( $p > 0.05$ ). In conclusion, lamivudine is an effective and safe therapy for the treatment of chronic hepatitis B in Korean patients.

**Key words** □ lamivudine, hepatitis B, HBV DNA, cirrhosis

우리나라는 만성 간질환의 유병률이 높은 지역으로서 가장 큰 원인은 무엇보다도 간염 바이러스, 특히 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus: HBV)에 의한 감염이다. 전세계적으로 B형 바이러스에 감염된 만성 간염환자수는 약 3억만 인구에 달하며(Seeff 등, 1987; Maynard, 1990; Zakim and Boyer, 1995) 우리나라는 전체 인구의 5~10%가 감염된 것으로 추정되고 있다(주광로 등, 1994). HBV는 간을 침범하는 전신적 감염으로 급·만성 간염, 간경변, 간세포암

등 만성 간질환을 일으키는 가장 흔하고 중요한 원인이다(Sherlock, 1985; Alexander and Williams, 1988; Margolis 등, 1991; Purcell, 1993). B형 간염환자에서 간경화로 인해 사망하는 비율은 정상인과 비교하여 약 12배에서 80배에 달하며 간암으로 인한 사망률은 정상인과 비교하여 약 30배에서 100배에 달한다(Seeff 등, 1987; Wright, 1988; Lee, 1997). 특히 우리나라의 HBV 감염은 감염된 모체로부터 태아로의 수직감염이 주요 감염경로인 것으로 추정되고 있는데, 이러한 태아로의 수직감염인 경우 만성으로 진행되는 확률이 매우 높아 약 90%에 달하여(Kiyasu and

\*To whom correspondence should be addressed.

Caldwell, 1993; Seeff 등, 1987) 간경화나 간세포암으로 진행될 위험성이 그만큼 더 심각하다고 볼 수 있다. 이처럼, HBV에 의한 간염이 만성으로 진행되는 경우 여러 합병증을 초래하여 생명을 위협할 수 있으므로 초기에 치료하여 그 진행을 막는 것이 매우 중요하다.

그동안 우리나라에서 HBV 예방접종을 광범위하게 시행한 결과로 향후에는 HBV에 의한 간손상의 빈도를 감소시킬 수 있을 것으로 기대되고 있지만 아직 전체 인구의 8-10% 정도가 HBV에 의한 만성보유자이고(Hadler, 1990; 주광로, 등 1994) 또한 만성간염의 70% 이상, 간세포암의 60~70%가 HBV에 의한 간손상과 관련이 있으므로 이에 대한 실제적인 예방과 치료에 대한 연구가 어느 나라에 비해서도 절실하다. 현재까지 만성 B형 간염의 치료에 인정되고 있는 주요 약제로는 interferon alpha와 lamivudine이다. HBeAg 양성 B형 간염 환자를 대상으로 interferon 치료를 시행할 경우 약 30%의 환자에서 HBeAg이 소실되지만(Raebel, 1990; Chung 등, 1993; Dusheiko, 1995; Omata, 1998), 한국인을 포함한 동양인 환자에서는 효과가 떨어진 다(Perrillo, 1990; Chung 등, 1993; Wong 등, 1993). 또한 interferon은 주사로 투여되고 용량과 관련하여 부작용이 발생하는 단점을 가지고 있어 만성 B형 간염 치료제로써는 한계를 나타내고 있다. 한편 lamivudine은 최근에 개발된 경구투여가 가능한 뉴클레오사이드 유도체로 HBV의 역전사 효소를 경쟁적으로 억제함으로써 바이러스의 증식을 억제하는 항바이러스 간염치료제로써(Dusheiko, 1995; Lai 등, 1997; Lai 등, 1998; Perry and Faulds, 1997; Neven 등, 1997; Liaw 등, 1998; Haggmeyer and Pan, 1999) 우리나라에서도 시판되어 임상에서 사용되고 있다. 하지만 lamivudine은 효과적인 투여기간에 대한 논란과 복용중지에 따른 재발 및 lamivudine 약물에 대한 내성발현 등 여러 문제점이 있는 약물로써(Tipples 등, 1996; Hoonkoop 등, 1997) 앞으로 연구가 매우 필요한 약물이다. Lamivudine은 일반적으로 약물을 투여하고 나서 수 주안에 증상 및 혈청학적인 인자들이 빠르게 호전되는 특징을 가지나, 단기간 투여하고 약물을 중단하는 경우 다시 증상이 재발되므로 16주나 24주간의 단기간 투여보다는 52주 이상의 장기간 투여가 권장되고 있다(Hoonkoop 등, 1997). 그러나, 장기간의 약물 투여는 환자에게 lamivudine에 대한 내성발현을 증가시켜 치료효과를 현저히 떨어뜨릴 수 있기 때문에 중요한 문제점의 하나로 지적되고 있는 실정이다(Tipples 등, 1996; Hoonkoop 등, 1997). Hoonkoop 등(1997)은 lamivudine 100 mg을 6개월간 투여한 결과 39%의 cumulative HBV 내성 발현을 보고하였고, Lai 등(1997)은 lamivudine을 25 mg과 100 mg 투여한 환자의 14%에서 내성이 나타났음을 보고하였다. 대체로 이러한 환자들의 경우 약물투여 도중에 HBV DNA와 aminotransferase수치가 상승하는 등 약물효과가 감

소하게 되는데 이것은 HBV의 돌연변이(mutant) 발생과 관련이 있으며, 이는 HBV DNA polymerase YMDD(tyrosine, methionine, aspartate, aspartate) motif중 methionine이 valine 또는 isoleucine, leucine으로 대체되면서 돌연변이를 일으키는 것으로 알려져 있다(Tipples 등, 1996; Hoonkoop 등, 1997). 또한 만성간염의 항바이러스 치료제는 한국인을 비롯한 동양인에서 서양인보다 효과가 불분명하다는 약점이 있으므로(Perrillo, 1990; Wong 등, 1993) 한국인을 대상으로 한 연구가 더욱더 요구되고 있다.

본 연구에서는 만성 B형 간염환자 중 lamivudine을 52주 이상 투여 받은 환자들을 대상으로 연구하여, 우리나라의 만성 HBV 간염환자에서 lamivudine의 장기적인 치료효과를 분석하고자 한다. 특히 최근 lamivudine의 사용 문제로 지적되고 있는 지속 투여 시 나타나는 내성발현의 여부에 대하여 분석하기 위하여 lamivudine 투여 중에 저항성을 나타내는 HBV DNA 중합효소의 YMDD motif 변이형 및 관련된 인자 유무에 대한 출현양상을 분석하고자 한다. 또한 대상환자 중 만성 B형 간염의 합병증인 간경변으로 진행된 환자와 간경변의 합병증이 없는 환자에서의 lamivudine의 장기 치료효과를 분석, 연구하여 우리나라 만성 바이러스성 B형 간염환자에서의 lamivudine 치료에 필요한 유용한 연구자료를 제공하고자 한다.

## 실험방법

### 실험방법

1997년 4월 1일부터 2000년 12월 30일 까지 A대학교병원을 방문한 16세 이상 65세 이하인 만성 HBV 간염 환자 중에서 HBV DNA와 HBeAg이 양성이면서 ALT 및 AST 등의 serum aminotransferases 수치가 비정상이며 lamivudine (Zeffix®, GlaxoWellcome, Greenford, England)을 1일 1회 100 mg씩 52주이상 투여 받고 있는 환자를 대상으로 후향적인 방법으로 연구하였다. 52주 이상 lamivudine을 투약 받은 환자에게 있어서 간염이 만성으로 진행되고 있음을 나타내는 지표인 serum HBV DNA, 생화학적 검사(ALT, AST, total bilirubin, creatinine) 및 전혈검사를 치료 시작 이전과 치료 후 각각 2주, 4주, 8주, 12주 그리고 이후 2~4개월 간격으로 측정하여 시간에 따른 농도 변화를 분석하여 투여기간에 대한 약물의 효과를 연구하였다. 또한 치료 전, 후 HBV DNA의 음전율에 대해 연구하였고, HBeAg의 소실, anti-HBe의 생성 즉, HBeAg 음전에 대해서도 분석하여 lamivudine의 투여 중에 나타나는 HBV 변이형 및 관련된 인자 유무에 대해 연구 하였다. HBV DNA 정량적 검사는 Diagene® HBV Test using Hybrid Capture II technology을 이용하여 환자의 HBV DNA 농도를 측정하여 HBV DNA가 5 pg/dl 이하로 감소된 경우를 음전이라

고 정의하였다.

Lamivudine 투여후 환자에게 나타나는 HBV DNA와 ALT의 반응을 SR(sustained response), UR(unstable response), NR(nonresponse)의 세가지 반응군으로 나누어 분석하였다. HBV DNA 반응도의 SR은 lamivudine 투여 시 수주 안에 HBV DNA가 5 pg/dl 이하로 감소된 뒤 효과가 계속 유지되는 군이며, UR은 HBV DNA가 감소되었다가 증가되는 시기를 반복하여 불안정한 반응을 보이는 군이고, NR은 지속적인 약물투여에도 불구하고 HBV DNA 농도가 감소되지 않는 군으로 정의하였다. ALT 반응도의 SR은 ALT 반응이 좋은 군으로 ALT가 정상범위인 50 IU/L이하에서 유지되는 경우며, UR은 ALT가 50-100 IU/L 범위내에서 유지되는 군으로 불안정한 반응을 나타내는 군이다. 반면, NR은 ALT 반응이 낮은 군으로 ALT가 100 IU/L이상에서 유지되는 군으로 정의하였다. 치료 후 혈청 HBV DNA가 검출되지 않다가 투여중에 다시 치료전 상태로 증가한 경우와 혈청 ALT 농도가 50 IU/L이하로 감소되었다가 투여중에 다시 치료전 상태로 상승된 경우를 "breakthrough"라 칭하였다.

HBV DNA 유전자 변이를 측정하기 위하여 Sequenase Vesion 2.0 PCR Product Sequencing Kit을 사용하였다. 환자의 serum을 채취하여 HBV DNA을 분리한 다음 PCR (Polymerase chain reaction)을 사용하여 아미노산 배열을 확정 짓는 방법을 통해 유전자 변이를 확인하였다.

**실험대상**

실험대상 환자로는 만성 HBV 간염으로 진단 받은 환자 중 HBV PCR검사로 HBV DNA가 양성인면서 ALT(alanine aminotransferase)가 비정상적으로 상승되어 있는 환자, lamivudine을 52주 이상 꾸준히 복용한 환자, lamivudine을 복용하기 전과 후에 HBV DNA, HBeAg, HBeAb, ALT 등의 임상검사를 실시하여 그 변화를 비교, 연구할 수 있는 환자로 하였다. 실험 제외대상으로는 lamivudine을 복용하던 중 일시적으로 복용을 중단한 경험이 있는 환자, lamivudine을 복용하기 전에 실시한 검사에서 HBV DNA는 양성이나 ALT가 정상범위인 환자, lamivudine을 복용하는 중에 HBV DNA, ALT, AST, HBeAg, HBeAb 등의 검사를 불규칙적으로 실시하여 경과를 분석하기 어려운 환자, 만성 간염의 원인이 바이러스 감염 외 알코올 등 다른 원인이 포함된 환자, 신장질환으로 인해 복용도중 lamivudine의 용량을 변경하여 복용한 환자, lamivudine을 복용하기 6개월 이전에 interferon을 투여 받은 경험이 있는 환자로 하여 총 19명이 본 연구에서 제외되었다.

**통계처리**

Lamivudine의 투약기간에 따른 효과 및 내성발현 등을

비교·분석하기 위해 모든 과정에서 SAS 통계프로그램을 사용하였다. 투약기간별 HBV DNA와 ALT의 변화를 비교하기 위하여 Student's t-test를 사용하였고, 투여 후 24주와 52주에서 보여지는 여러 가지 인자들의 상관관계 및 차이여부는 Chi-square test로 분석하였다. 약물을 복용하기 직전에 측정된 HBV DNA와 ALT농도가 반응도와 상관관계가 있는지를 평가하기 위해서는 Logistic regression model을 이용하였으며, 통계적 유의수준은 95%로 하였다.

**실험결과**

**실험대상군**

본 연구는 lamivudine 100 mg을 52주간 투여 받은 만성 B형 간염환자를 대상으로 연구하였는데, 환자는 총 29명으로 남자가 27명(93%), 여자가 2명(7%)으로 대부분 남자였으며, 환자들의 나이는 평균 37.69±8.98세(범위: 19-54)였다(Table I). Lamivudine을 투여받기 6개월 전까지 interferon을 투여 받은 경험이 있는 환자는 29명중 3명(10%)인 것으로 분석되었으며, lamivudine을 투여받기 전에 만성 B형 간염 외에 간경화로 진단 받은 환자는 11명(38%)이었으며 lamivudine을 복용하기 이전에 검사한 혈청중 HBeAg는 25명(86%)에서 양성 반응을 나타내었다. 이 외에 lamivudine 복용이전의 평균 ALT는 276.97±170.63 IU/L(범위: 30-670)였으며, HBV DNA의 중앙값(median)은 230.747 pg/ml(범위: 6-6000)이었다(Table I). 간경화가 합병된 환자 11명과 간경화가 합병되지 않은 환자 18명에서의 평균 ALT는 간경화가 합병된 환자에서는 204.46±119.67 IU/L(30-420)였고, 합병되지 않은 환자에서는 297.47±200.03 IU/L

**Table I.** Baseline characteristics of the patients

Characteristics	Mean ± SD (N=29)	Range
Age (yrs)	37.69 ± 8.98	19-54
Male sex (n, %)	27(93%)	-
HBV PCR-positive (n, %)	29(100%)	-
HBsAg-positive (n, %)	29(100%)	-
HBeAg-positive (n, %)	25(86%)	-
HBV DNA (pg/ml)-median*	230	6-6000
ALT (IU/L)	276.97 ± 170.63	30-670
AST (IU/L)	209.59 ± 147.94	42-770
ALP (IU/L)	97.8 ± 38.25	46-214
Albumin (g/l)	3.9 ± 0.56	2.8-5
Total bilirubin (mg/l)	1.2 ± 0.79	0.4-3.4
Cholesterol (mg/l)	163.37 ± 35.44	101-236
Cirrhosis (n, %)	11(38%)	-
Interferon(n, %)	3(10%)	-

\*HBV DNA는 측정된 수치의 범위가 넓어(4-6000 pg/ml) 중앙값(median)으로 표기.

**Table II.** Baseline characteristics of patients according to the presence of cirrhosis

	Pt. with Cirrhosis (N=11)	Pt. without Cirrhosis (N=18)	p-value
Age (MeanSD)*	42.18 ± 8.4 yrs	34.7 ± 8.58 yrs	0.032
Male sex (%)	11(100%)	16(89%)	
HBV PCR-positive (n, %)	11(100%)	18(100%)	
HBsAg-positive (n, %)	11(100%)	18(100%)	
HBeAg-positive (n, %)	9(82%)	16(89%)	
HBV DNA (median)	257 pg/ml	220 pg/ml	
ALT (MeanSD)	204.46 ± 119.67 IU/L	297.47 ± 200.03 IU/L	
AST (MeanSD)	193.45 ± 117.01 IU/L	214.41 ± 173.76 IU/L	
ALP (MeanSD)	118.71 ± 49.42 IU/L	85.08 ± 27.14 IU/L	
Albumin (MeanSD)	3.87 ± 0.47 g/dl	4.09 ± 0.63 g/dl	
Total bilirubin (MeanSD)	1.26 ± 0.53 mg/dl	1.18 ± 0.97 mg/dl	
Cholesterol (MeanSD)*	141.29 ± 26.52 mg/dl	178.91 ± 34.72 mg/dl	0.0267
Interferon (n, %)	0	3 (17%)	

\*연령과 혈청 cholesterol을 제외한 나머지 수치는 두 군간 유의한 차이가 없었음.

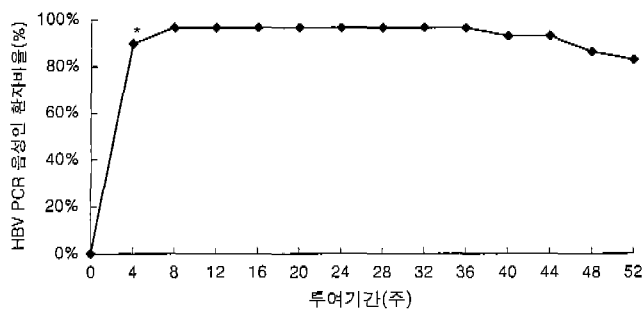
L(47-670)로 유의한 차이는 없었다(p=0.1783). 간경화가 합병된 환자에서의 HBV DNA 중앙값은 257 pg/ml이었고, 간경화가 합병되지 않은 환자의 HBV DNA 중앙값은 220 pg/ml이었다(Table II).

**혈청학적 인자에 미치는 영향**

**혈청 HBV DNA에 미치는 효과**

**HBV DNA의 변화양상**

Lamivudine 투여환자에서 HBV PCR(Polymerase Chain Reaction) 검사로 HBV DNA가 5 pg/dl 이하로 감소된 경우를 음전이라고 정의하였을 때, 음전된 환자는 전체 환자 29명중 28명(97%)에서 나타나 높은 음전율을 보였다(Fig. 1). 그러나, 약물을 지속적으로 복용함에 따라 검출되지 않았던 HBV DNA농도가 치료도중 점차적으로 다시 증가하여 40주에 1명(4%), 48주에 2명(7%), 52주에 1명(4%)에서 다시 양전되어 총 4명(14%)의 환자에서 바이러스가 다시 활성화됨을 평가할 수 있었다. 전체 환자 29명중 24명(83%)은 계속 5 pg/dl 이하의 농도를 유지하였다. Lamivudine



**Fig. 1.** Cumulative percentage of HBV DNA clearance (\*p<0.05).

투여후의 HBV DNA의 음전은 투약 4주째까지 유의하였으며(p=0.001), 그 이후의 투약기간에서도 높은 음전율을 유지하였다. Lamivudine을 복용하기 시작한지 24주와 52주에서의 HBV DNA의 음전율은 유의성이 없는 것으로 나타났다(p=0.285).

**HBV DNA 반응도에 따른 분류**

Lamivudine 투여시 환자에게 나타나는 HBV DNA 반응을 SR(sustained response), UR(unstable response), NR(nonresponse)의 세가지 반응군으로 나누어 분석한 결과, SR

**Table III.** Response of serum HBV DNA and ALT to lamivudine therapy

Response	Number of patients (n=29)	Percent (%)
<b>Response of HBV DNA*</b>		
Sustained Response (SR)	22	75.9
Unstable Response (UR)	5	17.2
Nonresponse (NR)	2	6.9
<b>Response of ALT#</b>		
Sustained Response (SR)	21	72.4
Unstable Response (UR)	6	20.7
Non-response (NR)	2	6.9

\*Response of HBV DNA

Sustained Response (SR)=HBV DNA<5 pg/ml

Unstable Response (UR)=HBV DNA가 불안정하게 바뀌는 반응군

Non-response (NR)= no change in HBV DNA

#Response of ALT

Sustained Response (SR)=ALT<50IU/L

Unstable Response (UR)=50<ALT<100IU/L

Non-response (NR) =ALT>100IU/L.

이 22명(76%), UR이 5명(17%), NR이 2명(7%)에서 나타났다(Table III).

**ALT(Alanine aminotransferase) 농도에 미치는 효과 시간에 따른 ALT의 변화**

Lamivudine을 투여 받은 환자에서 약물복용 후 ALT수치가 현저히 감소되었다. 약물을 투약하기 이전에 측정된 평균 ALT 수치는 276.97 IU/L로 정상 수치보다 평균 7배정도 상승되어 있었으나, 투약 4주후에는 평균 182.33 IU/L(34%), 8주후에는 평균 92.76 IU/L(66.5%), 12주후에는 47.42 IU/L(83%)로 감소되어 그 이후에는 33-48 IU/L를 유지하였다(Fig. 2). 이러한 변화는 특히 4주, 8주, 12주에서 통계학적으로 유의하게 감소 하였으며(0-4주: p=0.0345, 4-8주: p=0.0084, 8-12주: p=0.0203), 그 이후의 ALT 농도는 크게 변화지 않았다.

**ALT 반응도에 따른 분류**

Lamivudine 투여후 환자에서 나타나는 ALT 변화정도에 따라 SR, UR, NR의 세가지 반응군으로 나누어 분석한 결과, SR이 21명(72%), UR이 6명(21%), NR가 2명(7%)으로 ALT 반응도가 우수한 SR인 환자가 전체의 72%였다(Table III).

**HBeAg의 음전**

HBeAg이 양성이었던 25명중 10명(40%)에서 치료 후 HBeAg가 음전되었다. HBeAg의 음전은 8주에 1명, 12주에 2명, 20주에 1명, 28주에 1명, 36주에 1명, 44주에 2명, 48주에 1명, 그리고 52주에 1명에서 나타나 치료전과 비교하여 치료 후 통계학적으로 높게 나타났으며, 투약기간 내

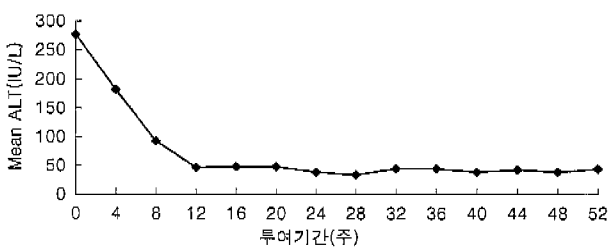


Fig. 2. Change in serum ALT during lamivudine therapy.

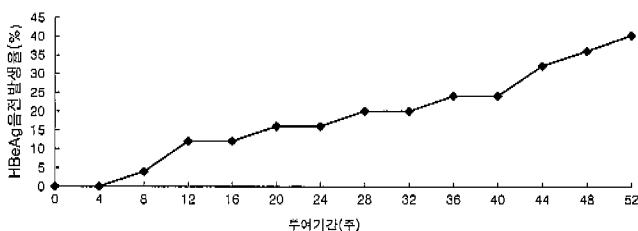


Fig. 3. Cumulative percentage of HBeAg seroconversion.

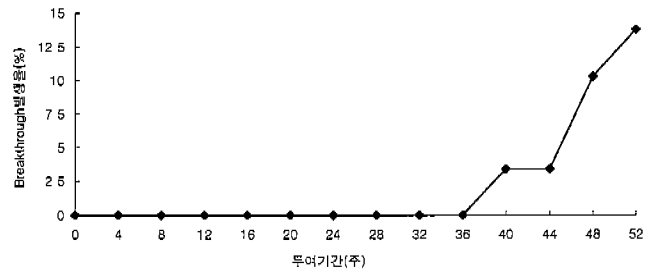


Fig. 4. Cumulative percentage of serum HBV DNA and ALT breakthroughs.

일정하게 나타났다(p<0.05) (Fig. 3).

**내성발현**

치료 후 혈청 HBV DNA가 검출되지 않다가 투여중에 다시 치료전 상태로 증가한 경우와 혈청 ALT 농도가 50 IU/L이하로 감소되었다가 투여중에 다시 치료전 상태로 상승된 경우를 “breakthrough”라 칭하였다. 본 연구에서 HBV DNA breakthrough가 나타나는 시기에 ALT breakthrough도 함께 나타나는 양상을 보였는데, 40주에 1명(4%), 48주에 2명(7%), 52주에 1명(4%)으로 총 4명(14%)의 환자에서 나타났다(Fig. 4). 즉, lamivudine을 40주 이상 장기간 복용하는 경우 감소되었던 HBV DNA와 ALT 농도가 다시 상승하는 것이 관찰되었다. Breakthrough가 발생한 환자 4명중 3명은 breakthrough가 발생한 지 1개월 이내에 약물복용을 중지하였으며, 1명의 환자는 breakthrough가 발생한 후 2개월간 지속적으로 복용하다가 중단하였다. 또한, 이 환자들은 혈청의 유전자검사를 통해 HBV 돌연변이체가 확인되어 약제내성 획득에 의한 breakthrough로 평가되었다.

**투여 24주와 52주에서의 효과 비교**

**HBV DNA 변화양상**

Lamivudine의 투여 24주째 측정된 HBV PCR 결과와 52주째 나타난 HBV PCR 결과를 분석하였다. 29명의 환자 중 lamivudine을 투여 받은 24주째 HBV PCR 결과로 HBV DNA가 양성인 환자는 1명이었고, 52주째에는 5명이었다. 52주동안 장기간 투여하는 경우 감소되었던 HBV DNA가 다시 증가되었으나, 통계학적 유의성은 없었다(p=0.285).

**ALT 변화양상**

Lamivudine의 24주후의 평균 ALT농도는 39 IU/L이었고, 52주후의 평균 ALT 농도는 44 IU/L로 지속적인 약물투여로 약간 상승하였으나, 통계학적 유의성은 없었다(p=0.425).

**Breakthrough 발생**

Lamivudine 투여 후 HBV DNA와 ALT의 breakthrough의

발생은 주로 투여 40주후에 나타났다. 즉, lamivudine을 24주간 단기간 투여 시에는 ALT나 HBV DNA의 급격한 상승은 거의 나타나지 않았고 효과가 계속 유지되는 것으로 나타났으나, 52주간 약물을 장기간 투여하는 경우에는 breakthrough가 발생하는 것으로 나타났다.

**약물의 효과에 영향을 미치는 인자와의 상관관계**

**HBeAg의 존재유무**

Lamivudine 투여 전에 HBeAg가 양성이었던 환자는 25명으로 전체 환자의 86%을 차지하였다. 동양인의 경우 만성 간염환자 중 HBeAg가 양성인 환자비율이 서양인에 비해 낮은 것으로 알려져 있어 혈청 HBeAg의 존재유무에 따른 약물의 치료효과를 분석하였다.

**HBV DNA 반응도에 미치는 영향**

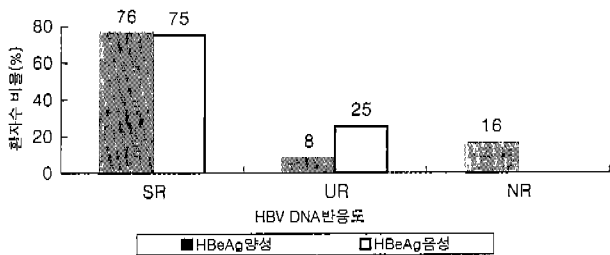
Lamivudine 투여군 29명중 HBeAg가 양성인 환자 25명(86%)에서 HBV DNA 반응도를 분석한 결과, SR은 19명(76%), UR은 2명(8%), NR은 4명(16%)에서 나타났으며, HBeAg 음성인 환자 4명에서는 SR이 3명(75%), UR이 1명(25%)이었다. 두 군의 HBV DNA 반응도에는 통계학적 유의성이 없었다(p=0.786) (Fig. 5).

**ALT 반응도에 미치는 영향**

HBeAg 양성인 환자 25명중 ALT반응도가 SR인 경우는 19명(75%), UR인 경우는 5명(20%), NR인 경우는 1명(5%)이었고, HBeAg가 음성인 환자 4명의 경우 SR이 2명(50%), UR이 1명(25%), NR이 1명(25%)에서 나타났다. 두 군의 ALT 반응도는 통계학적 유의성이 없었다(p=0.226) (Fig. 6).

**내성발현과의 관계**

내성의 발생여부는 HBV DNA와 ALT의 “breakthrough” 발생으로 평가할 수 있는데, 이를 HBeAg 양성인 환자와 음성인 환자로 나누어 그 발생정도를 분석한 결과 HBeAg 양성인 환자 4명에서만 breakthrough가 발생하였다.



**Fig. 5.** Response of serum HBV DNA to lamivudine according to the presence of HBeAg (p=0.786).

**치료 전 HBV DNA 및 ALT 농도와 반응도와의 상관관계**

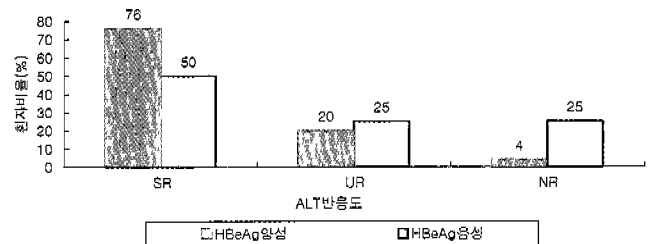
Lamivudine 투여 시 나타나는 HBV DNA 및 ALT 반응도가 투여직전에 측정된 HBV DNA와 ALT 농도 및 HBeAg 존재 유무와는 상관관계가 없었다(p=0.9116).

**간경화가 합병된 환자에서의 lamivudine의 효과**

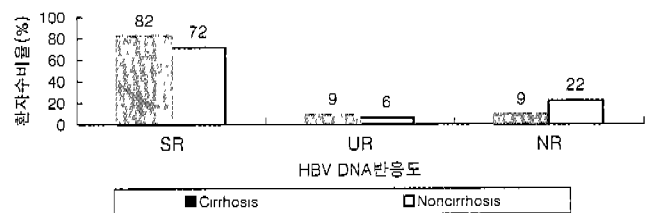
투여군을 간경화가 합병된 환자군과 간경화가 합병되지 않은 환자군으로 나누어 lamivudine의 효과를 비교·평가하였다. 대상환자 29명 중 간경화가 합병된 환자는 11명(38%)으로 전원이 남자였고 평균 나이는 42.18±8.4세(26-57)였다 (Table II). 약물 복용전의 평균 ALT 농도는 204.46±119.67 IU/L(30-420)이었고, 평균 AST 농도는 193.45±117.01 IU/L(82-420)이었으며, HBeAg 양성인 환자는 9명(82%)이었다. 반면, 간경화가 합병되지 않은 환자는 18명(62%)으로 그 중 16명이 남자였고, 평균 나이는 34.7±8.58세(19-51)였다. 약물 투여전의 평균 ALT 농도는 297.47±200.27 IU/L(47-670)였고 AST 농도는 214.41±173.76 IU/L(42-770)였으며, HBeAg가 양성인 환자는 16명(89%)이었다. 간경화가 합병된 환자군에서 환자의 연령(p=0.032)과 혈청중 cholesterol의 수치(p=0.0267)가 간경화가 합병되지 않은 환자군보다 유의하게 높게 나타난 것을 제외하고는 두 군간 통계학적 유의성은 없었다(p>0.05) (Table II).

**HBV DNA 반응도**

간경화가 합병된 환자와 합병되지 않은 환자에서의 HBV DNA 반응도를 분석할 결과, 간경화가 합병된 환자군에서는 SR이 9명(82%), UR이 1명(9%), NR이 1명(9%)에서 나타



**Fig. 6.** Response of serum ALT to lamivudine according to the presence of HBeAg (p=0.226).



**Fig. 7.** Response of serum HBV DNA to lamivudine according to the presence of cirrhosis (p=0.641).

났다. 간경화가 합병되지 않은 환자군에서는 SR이 13명(72%), UR이 1명(6%), NR이 4명(22%)에서 나타나, 이 두 군 사이에는 통계학적인 유의성이 없었다( $p=0.641$ ) (Fig. 7).

**ALT 반응도**

Lamivudine을 투여 후 간경화가 합병된 환자와 합병되지 않은 환자에서의 ALT 농도의 변화는 통계학적으로 차이가 없었다( $p=0.689$ ). 두 군 모두에서 투약후 12주째에 평균 ALT 농도가 50 IU/L이하로 감소되어 그 후 30-50 IU/L 범위내에서 유지되었다. 간경화가 합병된 환자의 52주째 평균 ALT 농도는 33 IU/L이었고, 간경화가 합병되지 않은 환자에서는 53.85 IU/L였다. 즉, 52주째 ALT 농도는 간경화가 합병된 환자군에서 합병되지 않은 군보다 낮게 나타났으나, 통계학적인 유의성은 없었다( $p=0.201$ ). 간경화가 합병된 환자 11명에게 나타난 ALT 반응도는 SR이 7명(64%), UR이 4명(36%)에서 나타났고, 간경화가 합병되지 않은 환자 18명에서는 SR이 14명(78%), UR이 2명(11%), NR이 2명(11%)에서 나타나 두군간의 ALT 반응도는 통계학적 유의성이 없었다( $p=0.172$ ) (Fig. 8).

**HBeAg의 음전**

간경화가 합병된 환자군과 간경화가 합병되지 않은 환자군 사이에 HBeAg의 음전에 차이가 있는지 평가하기 위해 투여 기간 내 발생한 HBeAg의 음전율을 분석하였다. 그 결과 간경화가 합병된 환자 4명(36%), 합병되지 않은 환자 6명(33%)에서 HBeAg의 음전이 발생하였으며 두 군 사이에 통계학적 유의성이 없었다( $p=0.386$ ).

**Breakthrough 발생과의 상관관계**

HBV DNA와 ALT의 “breakthrough” 발생률을 간경화가 합병된 환자와 합병되지 않은 환자에서 비교한 결과, “breakthrough”는 간경화가 합병된 환자군에서는 1명(11%), 간경화가 합병되지 않은 환자군에서는 3명(17%)이 발생하였다. 간경화가 합병된 환자와 합병되지 않은 환자에서의 “breakthrough” 발생률에는 통계학적 유의성이 없었다( $p=0.617$ ).

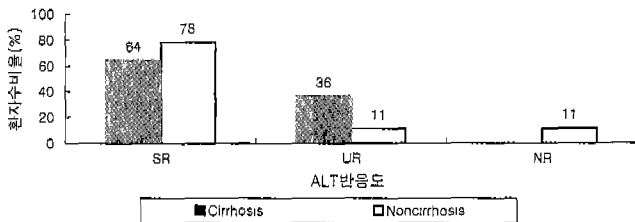


Fig. 8. Response of serum ALT to lamivudine according to the presence of cirrhosis ( $p=0.172$ ).

**부작용**

Lamivudine을 52주간 지속적으로 복용하는 동안 부작용을 호소하는 환자는 거의 없었다. 약물을 복용하면서 환자가 호소한 부작용으로는 치료초기에 근육통 1예, 두통 1예, 피로감 1예가 있었으나, 약물복용을 중지할 만큼 심하지 않았으며 일시적으로 계속 복용하는 도중에 손실되는 것으로 관찰되었다.

**고 찰**

만성 B형 간염은 서양인에 비해 동양인에서 더 높은 발생률을 보이는 것으로 알려져 있다. 우리나라는 전체 인구의 약 5-10% 정도가 B형 간염 바이러스에 감염되었다고 추정되고 있으며(주광로, 1994) 그 주요 감염경로가 모체로부터의 수직감염에 의한 것인데, 수직감염은 성장하면서 90% 정도가 만성으로 진행되는 특징을 가지고 있어(Purcell, 1993; Lee, 1997) 우리나라 사람들이 만성 B형 간염이 많은 이유가 되기도 한다. 더욱이 만성 B형 간염이 치료되지 않고 계속 진행되는 경우에는 간경화나 간세포암과 같은 합병증을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있기 때문에(Lee, 1997) 치료제는 더욱 강조된다. 만성 B형 간염환자에게 사용되는 약물 중 lamivudine은 경구로 복용 가능하고 부작용이 거의 없어 1998년에 미국 FDA로부터 만성 B형 간염 치료제로 사용을 허가 받았다. Lamivudine을 만성 B형 간염환자에게 투여 시 나타나는 치료효과는 치료 전 · 후 혈청중 HBV DNA와 ALT의 농도 감소, HBeAg 및 HBeAb의 존재여부, 내성균 생성 등을 주기적으로 검사하여 판단하여야 한다.

본 연구는 만성 B형 간염으로 진단 받은 환자 중 HBV PCR이 양성이면서 ALT 농도가 정상치의 2-7배 정도 상승되어 있는 우리나라 환자 29명을 대상으로 lamivudine을 52주간 투여하여 여러 가지 인자들의 변화를 평가하였고, 치료 전 혈청 HBeAg 존재 유무에 따른 lamivudine의 효과 및 간경화가 동반된 환자에서의 효과와 반응도를 비교, 분석하였다. 본 연구에서 환자의 혈청 HBV PCR은 lamivudine 투여 12주내에 28명(97%)의 환자에서 음전되었다. 이는 Lai 등(1997)의 연구에서 lamivudine 투여 4주에 median HBV DNA가 97% 감소한 것과 유사한 효과를 나타내었다. 그러나, 지속적으로 약물을 복용하는 동안 HBV DNA가 증가되어 HBV PCR 결과가 다시 양전되는 경우가 있는데 본 연구에서는 HBV DNA가 음성으로 유지된 환자가 총 24명(83%)으로 Lai 등에서 나타난 결과보다는 낮게 나타났다. HBeAg의 음전을 분석한 결과, HBeAg가 양성이었던 환자 25명중 10명(40%)의 환자에서 HBeAg의 음전이 나타났다. 이러한 결과는 Dienstag 등(1999)의 17%나 Lai 등(1997)의 16% 발생률과 비교시 상당히 우수하다. Lamivudine

을 투여하기 전에 측정된 평균 ALT 수치가 276.97IU/L로 정상치보다 6-7배 상승되어 있었으나, 치료 52주후에는 평균 44 IU/L로 유의성 있게 감소하여 정상범위의 ALT 수치를 유지하였다( $p=0.0001$ ). 치료도중 ALT 수치가 50 IU/L이하에서 유지되는 환자(ALT 반응도가 SR인 군)는 21명(72%)으로 Honkoop 등(1997)의 연구보다 더 많은 환자에서 ALT 수치를 정상범위로 낮추고 지속시키는 것으로 나타났다.

치료도중 발현되는 HBV DNA의 lamivudine에 대한 내성 획득은 치료도중 HBV DNA와 ALT의 급격한 변화로 분석하고 HBV DNA 유전자 검사를 통해 평가한다. 이 두 가지 수치의 급격한 상승으로 치료전의 수준으로 증가한 상태를 앞에서 "breakthrough"라고 정의하였는데, 주로 같은 환자에서 HBV DNA와 ALT 상승이 동시에 나타나는 것으로 분석되었다. 본 연구에서는 치료 40주에 1명(4%), 48주에 2명(7%), 52주에 1명(4%) 등 총 4명의 환자에서 breakthrough가 나타났으며, 이들 환자의 혈청으로부터 lamivudine에 대한 돌연변이체 형성을 분석할 수 있었고 대부분의 환자들은 1-2개월 이내에 약물복용을 중단하였다. 내성 발현에 의한 HBV DNA와 ALT 상승은 치료전에 측정되었던 농도보다는 낮게 상승하는 특징을 나타내었다. 동양인에서는 HBV DNA는 양성이고 HBeAg가 음성인 반면 HBeAb가 양성인 만성 B형 간염환자가 많은 것으로 알려져 있어(Perrillo, 1990) 본 연구에서는 HBeAg 존재 여부가 lamivudine의 효과에 영향을 미치는지 연구하기 위하여 치료 전에 HBeAg가 양성인 환자군과 음성인 환자군으로 나누어 HBV DNA 반응도( $p=0.786$ ) 및 ALT 반응도( $p=0.226$ ), HBV DNA와 ALT breakthrough 등에 차이가 있는지를 분석하였으나, 두 군 사이에는 통계학적 유의성이 없는 것으로 나타났다. 또한, lamivudine 투여전에 환자로부터 측정된 HBV DNA와 ALT 농도에 따른 반응도의 차이가 있는지를 평가해 보았으나, 통계학적인 차이가 없는 것으로 나타났다( $p=0.9116$ ). 본 연구 대상 환자 중 간경화가 합병된 환자에서의 lamivudine의 효과와 간경화가 합병되지 않은 환자에서의 효과를 평가하였다. 그 결과 간경화가 합병된 환자군과 합병되지 않은 환자군의 HBV DNA 반응도( $p=0.641$ ), ALT 반응도( $p=0.2010$ ), HBeAg의 음전( $p=0.386$ ) 등으로 비교된 lamivudine의 치료효과는 통계학적인 차이가 없는 것으로 나타났다.

본 연구에서 lamivudine 복용 중 부작용으로 보고된 것은 근육통 1건, 두통 1건, 피로감 1건 등으로 그 사례가 적었으며 지속적인 약물복용으로 증상은 손실되었으며, 부작용으로 인하여 약물 복용을 중단한 사례는 없었다.

본 연구에서 얻어진 연구 결과를 기존에 이루어졌던 외국의 연구 결과들과 비교해 볼 때 우리나라 만성 B형 간염 환자에서 lamivudine의 치료가 더 우수한 효과를 보이거나

유사한 효과를 보이는 것으로 나타났으며, 간경화가 합병된 환자에게도 동일한 효과를 나타내는 효과적인 치료제인 것으로 분석되어 lamivudine의 사용이 우리나라 만성 B형 간염환자에서도 효과적이라는 결론을 얻었다. 이를 바탕으로 하여 향후 lamivudine 투여 시 가장 문제점으로 지적되고 있는 내성 발현에 관한 보다 많은 연구가 이루어져 그 변이형에 대한 많은 결과를 얻어야 할 것이며, 가장 적절한 lamivudine의 투여기간과 투여방법을 설정하고, 치료 전에 측정된 여러 가지 인자들이 치료효과에 미치는 영향에 관한 보다 광범위하고 전향적인(prospective) 연구가 이루어져야 할 것이다.

### 감사의 말씀

본 연구는 과학기술부/KISTEP지원 숙명여자대학교 연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행 되었으므로 이에 깊이 감사드립니다.

### 참고문헌

- Alexander G. J, Williams R. (1988). Natural history and therapy of chronic hepatitis B virus infection. *Am J Med* **85**, 143-146
- Baker B. L, Di Bisceglie A. M, Kaneko S. (1981). Determination of hepatitis B virus DNA in serum using the polymerase chain reaction: clinical significance and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology* **94**, 632.
- Chung H. T, Lok A. S. F, Lai C. L. (1993). Re-evaluating of alpha-interferon treatment of chronic hepatitis B using polymerase chain reaction. *J Hepatol* **17**, 208-14.
- Dienstag J. L, Schiff E. R, Wright T. L, et al. (1999) Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United State. *N Engl J Med* **341**, 1256-63.
- Dusheiko G. M. (1995). Treatment and prevention of chronic viral hepatitis. *Clin Pharmacol Ther* **6**, 47-73.
- Hadler S. C. (1990). Vaccines to prevent hepatitis B and hepatitis A infection. *Infection Disease Clinical North American* **4**, 29-46.
- Hagmeyer K. O and Pan Y. Y. (1999). Role of lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacotherapy* **33**, 1104-12.
- Honkoop P, Niesters H. G, de Man R. A, Osterhaus A. D, Schalm S. W. (1997). Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* **26**, 1393-5.
- Hoofnagle J. H and Schafer D. F. (1986). Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Disease* **6**, 1-10.
- Kiyasu P. K, and Caldwell S. H. (1993). Diagnosis and treatment of the major hepatotropic viruses. *Am. J Med Sci* **306**, 248-261.
- Lai C. L, Ching C. K, Tung A. K, Li E, Young J, Hill A, et al. (1997). Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B



- virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* **25**, 241-4.
- Lai C. L, Chien R. N, Leung N. W. Y *et al.* (1998). A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **339**, 61-68.
- Lee W. M. (1997). Hepatitis B virus infections. *N Engl J Med* **337**, 1733-1745.
- Liaw Y. F, Lai C. L, Leung N. W. Y, *et al.* (1998). Two-year lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: result of a placebo controlled multicentre study in Asia. *Gastroenterology* **114**, A1289.
- Margolis H. S, Alter M. J, Hadler S. C. (1999). Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Disease*, **11**, 84-92.
- Maynard J. E. (1990). Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* **8**, S18-S20.
- Neven F, Main J, Honkoop P, Tyrrell L, Barber J, Sullivan MT, *et al.* (1997). Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* **113**, 1258-63.
- Omata M. (1998). Treatment of chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* **339**(2), 114-115.
- Perrillo R. P. (1990). Factors influencing response to interferon in chronic hepatitis B: implications for Asian and western populations. *Hepatology* **12**, 1433-5.
- Perry C. M, Faulds D. (1997). Lamivudine: a review of its antiviral activity, pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs* **53**, 657-680.
- Purcell R. H. (1993). The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* **104**, 955-963.
- Raebel M. A. (1990). Viral Hepatitis. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange; 829-853.
- Seeff L. B, Beebe G. W, Hoofnagle J. H, *et al.* (1987). A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med* **316**, 965.
- Sherlock S. (1985). Disease of the liver and biliary system. 7th. 280-303.
- Tipples G. A, Ma M. M, Fischer K. P, Bain V. G, Kneteman N. M, Tyrrell D. I. (1996). Mutation in HBV RNA-dependant DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* **24**, 1393-5.
- Wong D. K. H, Ceung A. M, ORourke K, Naylor C. D, Detsky A. S, Heathcote J. (1993). Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **119**, 312-23.
- Wright R. (1988). Type B hepatitis: Progression to chronic hepatitis. *Clin Gastroenterol* **9**, 97-115.
- Zakim D, Boyer T. D. (1995). Chronic viral hepatitis. *Hepatology textbook of liver disease*. 3th ed. 1299-1329.
- 주광로, 방성조, 송별철 등 (1994). 1990년대 후반 한국 성인의 B형 간염 바이러스 표식자 보유양상: 건강검진수진자 70,347명의 성적조사. *대한내과학회지* 651-659.