

소아 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘과 알파 인터페론의 치료효과 비교: 치료 시작 후 2년 경과 시점 비교

경북대학교 의과대학 소아과학교실

최병호 · 장유철 · 장창환 · 오기원 · 이준화 · 고철우

Comparison of Therapeutic Efficacy between Lamivudine and Alpha-Interferon in Korean Children with Chronic Hepatitis B at Two Years after the Initiation of Treatment

Byung-Ho Choe, M.D., You Cheol Jang, M.D., Chang Hwan Jang, M.D.
Ki Won Oh, M.D., Jun Hwa Lee, M.D. and Cheol Woo Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We compared the therapeutic efficacy of lamivudine and alpha-interferon in children with chronic hepatitis B two years after the initiation of treatment, so that we could verify the safety and long term efficacy of lamivudine in children.

Methods: We prospectively studied 44 children(32 male and 12 female; age, 1-18 years, mean, 9 years) treated for chronic hepatitis B from September 1996 to June 2004 in Kyungpook National University Hospital in Korea. Twenty three children were treated with interferon, and 21 with lamivudine. Treatment efficacy was defined as the normalization of ALT and hepatitis B virus(HBV) DNA levels, loss of HBsAg and HBeAg seroconversion at two years after the initiation of treatment.

Results: Among the 23 children treated with interferon, the ALT level normalized in 10 children(43%) and HBV DNA was undetectable in 12 children(52%). HBsAg was undetectable in one child (4%) and HBeAg seroconversion occurred in nine children(39%) two years after the initiation of treatment. In comparison, among the 21 children treated with lamivudine, ALT normalized in 20 children (95%), HBV DNA in 19(90%), HBsAg in 5(24%), and HBeAg seroconversion occurred in 13(62%). Above all, in the lamivudine treated group under the age of seven, HBeAg and HBsAg seroconversion occurred in six(75%) and five(63%) out of the eight children respectively, which showed superior HBsAg seroconversion rate if treated in preschool aged children.

Conclusion: We believe that the therapeutic efficacy of lamivudine in children with chronic hepatitis B could be better than interferon with fewer side effects, especially in preschool aged children. (Korean J Pediatr 2005;48:55-62)

Key Words: Chronic hepatitis B, Children, Interferon, Lamivudine, Hepatitis B e antigens, Hepatitis B s antigens, Seroconversion, Treatment

서론

만성 B형 간염은 세계적으로 특히 동아시아에 만연된 질환으로 간경변증과 간세포암을 일으킬 수 있다는 점에서 심각한 의료 및 사회문제가 되고 있다. 현재까지는 완전히 만족스런 치료제는 없으며 알파 인터페론(interferon- α)과 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)인 라미부딘(lamivudine) 등이 사용되고 있으며 일정한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다¹⁻⁴⁾. 그러나 성인과 달리 소아에서는 라미부딘의 장기 치료에 대한 연구가

본 연구의 요지는 2003년 10월 2-5일 Canada Montreal에서 열린 NASPGHAN(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 북미 소아소화기학회) 정기 학술대회에서 발표되었으며 우수포스터로 선정되었음.

접수: 2004년 8월 16일, 승인: 2004년 9월 23일
책임저자: 최병호, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Byung-Ho Choe, M.D.
Tel: 053)420-5704 Fax: 053)425-6683
E-mail: bhchoi@knu.ac.kr

세계적으로도 매우 적고 효과 또한 잘 알려지지 않았다.

저자들은 소아 만성 B형 간염 환아들에게 인터페론 또는 라미부딘으로 치료 후 그 치료 효과의 차이를 치료 시작 후 2년 경과 시점에서 비교해 보고 소아에서 라미부딘의 장기 치료 효과와 안정성에 대해 검증하고자 역사적 전향적(historical prospective) 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 9월부터 2002년 7월까지 경북대학교병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 진단된 환아들에 대해 인터페론 또는 라미부딘으로 치료를 시작하였으며 치료 시작 후 2004년 6월까지 2년 이상 장기 추적 관찰하며 역사적 전향적 연구를 시행하였다. 6개월 이상 HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA(>0.5 pg/mL)가 양성이고, 혈청 ALT치가 지속적으로 상승되어 있는 환아를 대상으로 하였으며 HBeAg 음성이지만 HBV DNA가 양성이고 ALT치가 상승되어 있던 만성 간염 환아 1명도 포함하였다. 대

상 환아 44명 중 남아가 32명, 여아가 12명이었고 평균 나이는 9세(1-18세)였다. 1999년 8월까지 내원한 23명은 알파 인터페론으로 치료하였고 1999년 3월 이후 내원한 21명은 라미부딘으로 치료하였다.

1999년 3월부터 8월까지 내원한 환아 중 인터페론 사용자는 4명이었고 라미부딘 사용자는 10명이었으나 무작위로 치료 방법을 선정하였다. 인터페론으로 치료한 23명 중 6명(26%)과 라미부딘으로 치료한 21명 중 12명(57%)은 이전에 인터페론으로 치료하였으나 반응이 없었거나 재발한 환아들로서 인터페론 무반응자는 라미부딘 치료군에서 더 높았다($P < 0.05$). 인터페론 치료군과 라미부딘 치료군 사이에 성비, 나이, 치료 전 ALT 및 HBV DNA 수치에서는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 인터페론 치료군과 라미부딘 치료군 안에서 환아 나이를 7세를 기준으로 다시 나누어 볼 경우 각 군 사이에 성비, 나이, 치료 전 ALT 치에서는 유의한 차이가 없었으나 7세 이상에서는 라미부딘 치료군의 치료 전 HBV DNA치가 인터페론 군에 비해 높았다(Table 2). 한편 라미부딘 치료군 중 7세 미만의 치료 전 HBV DNA치는 7세 이상보다 낮았다(Table 2).

Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of Interferon or Lamivudine Treated Group

Treatment (Tx) modality	IFN	LAM	P-value
No.	23	21	
M : F	18 : 5	14 : 7	0.388
Age(years)	9(2-17)	9(1-18)	0.906
Tx dose	4.65 ± 1.40 MU/m ²	3 mg/kg(max. 100 mg)	
Tx duration(months)	8(6-19)	20(6-27)	
Previous IFN nonresponder	6/23(26%)	12/21(57%)	0.036
PreTx ALT levels(IU/L)	229(63-583)	187(60-657)	0.350
< × 2 ULN*	4/23(17%)	3/21(14%)	0.778
× 2-5 ULN	8/23(35%)	12/21(57%)	0.137
> × 5 ULN	11/23(48%)	6/21(29%)	0.190
PreTx HBV DNA levels(pg/mL)	1,012(28-3,756)	1,396(17-4,994)	0.315
< 200	4/23(17%)	2/21(10%)	0.448
200-1,000	14/23(61%)	9/21(43%)	0.232
> 1,000	5/23(22%)	10/21(48%)	0.112

Values : mean(range), *IFN : interferon, LAM : lamivudine, ULN : multiples of the upper limit of the normal range

Table 2. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Interferon or Lamivudine Treated Group According to Age Difference

	IFN Age < 7	LAM Age < 7	P-value (< 7 yrs)	IFN ≥ 7	LAM ≥ 7	P-value (> 7 yrs)	P-value between LAM (< 7 vs. > 7)
No.	8	8		15	13		
M : F	6 : 2	5 : 3	0.590	12 : 3	9 : 4	0.512	0.751
Age(years)	4(2-6)	4(1-7)	0.747	12(8-17)	13(7-18)	0.768	
Tx duration(months)	7(6-9)	22(19-27)		9(6-19)	22(6-24)		0.932
preTx ALT levels(IU/L)	185(63-415)	142(63-376)	0.451	252(71-583)	215(60-657)	0.550	0.269
preTx HBV DNA levels (pg/mL)	1,437(366-3,756)	576(17-1,237)	0.131	747(28-3,600)	1,901(27-4,994)	0.032	0.043

Values : mean(range)

인터페론 치료군 중 인터페론 치료 경험이 없던 환아와 인터페론 치료 실패 경험이 있던 환아의 성비, 나이, 인터페론 치료 기간 및 용량, 치료 전 ALT치에서는 유의한 차이가 없었으나 치료 전 HBV DNA는 인터페론 무반응군에서 더 높았다(Table 3).

라미부딘 치료군 중 인터페론 치료 경험이 없던 환아와 인터페론 치료 실패 경험이 있던 환아의 성비, 라미부딘 치료 기간 및 용량, 치료 전 ALT와 HBV DNA치에서는 유의한 차이가 없었으나 나이는 치료 경험이 없던 군에서 더 적었다(Table 3).

대상 환아들은 치료 시작 6개월 이내에 면역억제제, 스테로이드, 간독성약제 등의 복용 병력이 없었다. C형 간염과 동반 감염된 경우나 중등도 이상의 비만아, 윌슨병, 근육 질환 등 혈청 ALT치에 영향을 줄 수 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 치료 전 HBeAg/anti-HBe(+/+)이거나 혈청 HBV DNA가 10 pg/mL 이하인 경우로 자발적 혈청전환이 임박했던 경우는 대상에서 제외하였으며 혈청 ALT치가 정상 상한치의 1.5배 미만으로 면역 관용기를 벗어나지 못한 경우도 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1996년 9월부터 1999년 8월까지 내원한 환아 23명에게는 알파 2-인터페론 6 MU/m²(평균 용량 4.65±1.40 MU/m²)를 주 3회씩 6개월간 피하 혹은 근육 주사하였다.

평균 치료기간은 8개월(6-19개월)이었으며 평균연령은 9세(2-17세)였다. 6개월 치료 예정으로 시작하였으며 HBeAg 혈청전환(HBeAg/anti-HBe seroconversion)이 치료 기간 내에 일어났거나 치료 반응이 없을 경우에는 6개월 치료 후 중단하였지만 HBeAg 혈청전환이 일어나고 있으나 완전히 되지 않은 경우에는 기간을 연장하여 치료하였다.

1999년 3월 이후 2002년 7월까지 내원한 환아에게는 라미부딘(정제 또는 시럽제) 3 mg/kg(최대 100 mg)을 하루 1회 매일 경구 투여하였으며 HBeAg 혈청전환이 생긴 후에도 적어도 6개월 이상 혈청 ALT가 정상이고 HBV DNA가 음성으로 유지되

는 것을 확인하고 투여를 중단하였다. 인터페론과 라미부딘 각 치료군의 환아들은 44명 모두 치료 시작 후 2년 이상 추적 관찰한 환아였으며 치료를 중도에 포기하거나 추적 관찰이 되지 않은 경우는 없었다.

인터페론 또는 라미부딘 투여 전 ALT를 포함한 간기능 검사와 혈청 HBV DNA, 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 등을 측정하였고 투여 1개월 후부터는 2-3개월 간격으로 상기 검사를 반복하면서 24개월 이상 추적 관찰하였다. 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 검사는 electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' 방법(Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA)을 사용하였으며 혈청 HBV DNA의 정량은 hybrid capture II system(Digene, HC II; Digene, Gaithersburg, MD, USA)을 이용하였고 검출 한계는 0.5 pg/mL이었다. 치료효과의 평가는 치료 시작 2년 후 ALT치의 정상화가 있을 때 생화학적 호전이라고 정의하였고 ALT치의 정상화와 HBV DNA의 소실 및 HBeAg/anti-HBe로의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료반응이 있다고 정의하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 윈도우용 통계 프로그램(SPSS, version 11.0; Chicago, IL)을 이용하였고 P값은 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 인정하였다. 각 군 변수간의 성비, 치료 전 ALT 및 HBV DNA치 비교에는 χ^2 test 또는 Fisher's Exact test를 사용하였고 나이, 치료 기간, 치료 용량의 비교에는 student t-test를 이용하였다.

결 과

1. 치료 시작 2년 후의 치료 반응

인터페론으로 치료한 23명 중 치료 시작 2년 경과 후 ALT 수치가 정상화된 환아는 10명(43%), HBV DNA가 소실된 환아는 12명(52%), HBsAg이 소실된 환아는 1명(4%), HBeAg 혈

Table 3. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Interferon or Lamivudine Treated Group According to Interferon Naïve or Interferon Nonresponder

	IFN			LAM		
	IFN naïve	IFN nonresponder	P-value	IFN naïve	IFN nonresponder	P-value
No.	17	6		9	12	
M:F	13:4	5:1	0.726	4:5	10:2	0.159
Age(years)	9(2-14)	12(5-17)	0.163	6(1-13)	11(6-18)	0.015
Tx duration(months)	7(6-12)	11(6-19)	0.422	21(6-27)	18(16-19)	0.956
Tx dosage	4.81±1.34 MU/m ²	4.21±1.61 MU/m ²	0.471	3 mg/kg(max. 100 mg)	3 mg/kg(max. 100 mg)	
PreTx ALT levels(IU/L)	214(67-417)	272(63-583)	0.380	185(63-404)	188(60-657)	0.555
PreTx HBV DNA levels (pg/mL)	878(28-3,756)	1,295(187-3,694)	0.032	1,169(214-4,156)	1,567(17-4,994)	0.550

Values : mean(range), mean±SD

Table 4. Therapeutic Efficacy between Interferon and Lamivudine Treated Group 2 Years after the Initiation of Treatment

	IFN	LAM	P-value	LAM		
				IFN naïve	nonresponder	P-value
ALT normalization	10/23(43%)	20/21(95%)	0.001	9/9(100%)	11/12(92%)	0.375
Loss of HBV DNA	12/23(52%)	19/21(90%)	0.005	9/9(100%)	10/12(83%)	0.198
HBeAg seroconversion	9/23(39%)	13/21(62%)	0.131	8/9(89%)	5/12(42%)	0.067
Loss of HBsAg	1/23(4%)	5/21(24%)	0.088	4/9(44%)	1/12(8%)	0.119

Table 5. Therapeutic Efficacy in Children Treated with Interferon or Lamivudine According to Age Difference 2 Years after the Initiation of Treatment

	IFN Age <7	LAM Age <7	P-value (<7 yrs)	IFN ≥7	LAM ≥7	P-value (>7 yrs)	P-value between LAM(<7 vs. >7)
ALT normalization	3/8(38%)	8/8(100%)	0.026	7/15(47%)	12/13(92%)	0.016	0.421
Loss of HBV DNA	3/8(38%)	8/8(100%)	0.026	9/15(60%)	11/13(85%)	0.150	0.243
HBeAg seroconversion	2/8(25%)	6/8(75%)	0.132	7/15(47%)	7/13(54%)	0.705	0.332
Loss of HBsAg	1/8(13%)	5/8(63%)	0.119	0/15(0%)	0/13(0%)	—	0.003

청진환 된 환아는 9명(39%)이었다. 이에 비해 라미부딘으로 치료한 21명에서는 각각 20명(95%), 19명(90%), 5명(24%), 13명(62%)이었다(Table 4). 혈청 ALT치의 정상화율과 HBV DNA치의 음전율은 라미부딘 치료군에서 인터페론 치료군에 비해 유의하게 높았다($P<0.01$)(Table 4). HBeAg과 HBsAg 혈청전환율은 라미부딘 치료군에서 인터페론 치료군에 비해 더 많이 일어났으나 환아 수가 적어서 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 4). 라미부딘 치료군 중에서 인터페론 치료 실패 여부는 치료 반응에 영향을 주지 않았지만 인터페론 치료를 받지 않았던 군에서 치료효과가 더 좋아 보였다(Table 4).

2. 라미부딘 치료군의 임상 경과

라미부딘 치료로 혈청전환이 된 13명 중 11명(85%)은 현재까지 재발이 없으며 이 중 10명(77%)은 라미부딘 치료 중단 후 1년 이상 경과하였고 혈청전환 상태를 유지하고 있다. 혈청전환이 된 13명 중 라미부딘을 계속 사용하는 환아가 3명(23%) 있으며 그 중 1명은 곧 중단할 예정이다. 다른 1명은 라미부딘 중단 11개월째 재발하여 재치료 중에 있으며 또 1명은 HBeAg만 다시 양전 되었으나 HBV DNA는 계속 음성이고 ALT도 정상이어서 라미부딘 치료를 계속하고 있다. 치료 시작 당시 HBeAg이 음성이었던 만성 간염 환아는 치료 시작 27개월째 라미부딘을 중단하였고 이후 1년 이상 혈청 ALT치가 정상으로 유지되고 HBV DNA가 음성이며 재발이 없었기 때문에 24개월 이전에 혈청전환이 일어난 것으로 간주하였다.

라미부딘 치료로 혈청전환이 되지 않은 8명 중 5명은 현재 치료 시작 후 3년이 경과하였으며 이 중 3명이 추가로 혈청전환이 되었다. 8명 중 1명에서만 치료 중 혈청 ALT치가 다시 증가하는 돌과현상을 보였다.

Table 6. HBeAg Seroconversion Rate According to Pretreatment ALT and HBV DNA Levels in Children Treated with Interferon or Lamivudine 2 Years after the Initiation of Treatment

	Level	IFN	LAM	P-value
PreTx ALT	<2× ULN*	0/4(0%)	2/3(67%)	0.143
	×2-5 ULN	4/8(50%)	6/12(50%)	1.000
	>5× ULN	5/11(45%)	5/6(83%)	0.129
PreTx HBV DNA	<200	3/4(75%)	1/2(50%)	0.540
	200-1,000	4/14(29%)	4/9(44%)	0.435
	>1,000	2/5(40%)	8/10(80%)	0.121

*ULN, multiples of the upper limit of the normal range

3. 학동 전기 환아에서 치료 반응

혈청 ALT치의 정상화율과 HBV DNA치의 음전율은 7세 미만의 환아에서도 라미부딘 치료군에서 인터페론 치료군에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$)(Table 5). HBeAg과 HBsAg 혈청전환율도 7세 미만의 환아에서 라미부딘 치료군에서 인터페론 치료군에 비해 더 높았으나 환아 수가 적어서 통계학적으로 유의한 차이를 보여줄 수 없었다(Table 5).

한편 라미부딘 치료군 안에서 7세 미만의 환아의 HBeAg 혈청전환율은 8명 중 6명(75%)으로 7세 이상의 13명 중 7명(54%)에 비해 높았으나 역시 환아 수가 적어서 유의한 차이를 보여줄 수 없었으나 HBsAg 소실률은 8명 중 5명(63%)으로 나타나 7세 이상에서 13명 중 한 명도 anti-HBs가 생기지 않은 것에 비해 유의하게 좋은 성적을 보여주었다($P<0.01$)(Table 5). 한편 라미부딘 또는 인터페론 치료 전 ALT와 HBV DNA치는 두 군간의 HBeAg 혈청전환율에 영향을 주지 못하였다(Table 6).

Table 7. Side Effects of Interferon or Lamivudine Treated Group

Adverse effect	IFN	LAM	P-value
Fever	16/23(70%)	0/21(0%)	<0.001
Leukopenia	8/23(35%)	0/21(0%)	<0.001
Thrombocytopenia	1/23(4%)	0/21(0%)	0.334
Hypothyroidism	2/23(9%)	0/21(0%)	0.167

4. 부작용

인터페론 치료군에서 발생한 부작용으로는 발열이 16례(70%), 백혈구 감소증이 8례(35%), 혈소판 감소증이 1례(4%), 갑상선기능 저하증이 2례(9%) 있었다(Table 7). 1명은 치료 중에 백혈구 감소증이 지속되어 치료 3개월째부터 인터페론 용량을 3 MU로 반감 조절하였고 갑상선 기능 저하증이 있었던 환자 중 1례는 자연 회복이 되었으나 1례는 2개월간 갑상선호르몬을 복용하고 회복되었다. 라미부딘으로 치료받은 환자들에서는 현재까지 특별한 부작용이 발견되지 않았다.

고 찰

B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 관련된 간 손상은 숙주의 면역 반응에 기인한다⁵⁾. 수직 감염에 의해 HBV가 감염된 영아는 HBV에 대해 면역 관용(immune tolerance)을 보이게 되어 HBeAg이 양성이지만 간 손상이 거의 없고 ALT치도 정상이다. 면역제거기가 되면 간 조직의 괴사가 동반되면서 ALT치가 상승한다. 감염된 간 세포가 제거되면서 HBeAg이 음전되고 anti-HBe가 양전되는 혈청전환이 생기게 된다⁶⁾.

소아에서의 자연적 혈청전환율은 3세 미만에서는 연 2% 미만이다가 3세 이상에서는 1년에 4-5%까지 증가하여 10세 경에는 처음 감염자의 76%만 HBeAg 양성으로 남게 되었다는 보고가 있다⁷⁾. HBsAg의 자연 소실률은 수직 감염이 대부분인 극동아시아에서 구미지역보다 훨씬 낮아서 연 0.56%로 보고되었다⁸⁾. 최근 국내 보고에 의하면 HBeAg은 성인기에 도달하면서 1/3에서 자연 음전되었다고 하며 HBsAg은 1.5%에서만 자연 소실되었다고 하였다⁹⁾.

만성 B형 간염의 치료목표는 HBV 증식의 중단, ALT의 정상화, 간 조직병리의 회복을 통해 간경변 또는 간세포암으로 진행되는 것을 막아 합병증을 예방하고 사망률을 감소시키는데 있다¹⁰⁾. 소아의 만성 B형 간염 환자에서도 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 관해를 유도하는 것이 필요할 것으로 생각한다. 면역제거기 동안에 간 조직 괴사와 섬유화가 심하고 경과가 오래 갈수록 간경변증으로 진행할 가능성이 높기 때문이다. 치료 대상자는 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거가 있으면서 ALT가 지속적으로 상승되어 있는 경우이다¹¹⁾. 치료 시작 시의 HBV DNA가 낮고 ALT가 정상의 2배 이상이어서 HBV에 대

한 면역반응이 활발해 보이는 경우에 치료에 반응할 가능성이 높다^{4, 11)}.

소아 만성 B형 간염 치료에는 현재 알파 인터페론과 라미부딘이 사용되고 있다. 일반적으로 서양인에 비해 아시아인의 만성 B형 간염에서 인터페론의 치료효과가 낮은 이유로서는 수직 감염과 영유아기 감염이 동양인의 주된 감염 경로이며 감염 기간이 길다는 점을 들고 있다¹²⁾. 그러나 간효소치가 상승되어 있는 경우에는 구미권 출생 소아와 아시아권 출생 소아간에 HBeAg 소실률의 차이가 거의 없었다^{3, 13, 14)}. 인터페론 치료에 반응을 한 성인에서 장기 추적(1.1-11.5년) 관찰한 결과 치료에 반응이 없었거나 치료를 받지 않았던 군보다 간세포암의 발생이 유의하게 적었음이 보고되었다¹⁵⁾. 또한 인터페론에 반응한 만성 B형 간염의 경우 간 조직의 섬유화 정도의 호전에는 효과가 없더라도 피사-염증 등급은 낮아져서 조직학적 호전을 보임이 알려져 있다¹⁶⁾. 그러므로 소아에서도 만성간염이 심하게 오래 지속될수록 간경변이나 간세포암의 발생이 성인기에 증가하게 될 것이므로 조기에 진단하여 적절히 치료하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

현재 성인에서 널리 쓰이는 뉴클레오시드 유도체인 라미부딘은 경구용 치료제로서 부작용도 적은 편이다. HBV의 역전사효소를 억제하므로 DNA polymerase를 통한 HBV의 증식을 저지할 뿐만 아니라 HBV의 양이 감소됨에 따라 면역세포의 면역 반응을 회복시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 혈청 HBV DNA가 2-4주 내에 검출되지 않게 되며 이어 혈청 ALT치가 정상화되고 HBeAg의 혈청전환뿐만 아니라 간 내 염증 및 섬유화도 호전시킬 수 있다¹⁸⁻²¹⁾. 또한 인터페론 무반응자에서도 반응에 차이가 없어서 효과적으로 사용할 수 있다고 한다^{22, 23)}. 본 연구에서 인터페론에 반응이 없었던 환자의 비율이 라미부딘 치료군에서 인터페론 치료군에 비해 유의하게 높았음에도 불구하고 라미부딘군의 치료 성적이 더 나왔기 때문에 인터페론 치료 실패가 라미부딘 치료에 부정적인 영향을 주지 않았으리라 생각한다. 한편 라미부딘 치료군 중에서 인터페론 치료를 받지 않았던 군의 성적이 인터페론 무반응군에 비해 좋아 보인 이유는 대상 환자들의 평균 나이가 인터페론 무반응군에 비해 적었기 때문이라고 추정된다. 왜냐하면 본 연구에서 환자 수의 제한으로 인해 증명할 수는 없었으나 7세 미만의 환자에서 치료 성적이 우수하였기 때문이다.

HBV 유전자형 B에 감염된 만성 간염 환자가 유전자형 C에 비해 인터페론 치료에 반응이 좋다고 알려져 있으나 한국인의 HBV 유전자형은 대부분 유전자형 C로 알려져 있다는 점도 라미부딘이 인터페론에 비해 우리나라에서는 선호될 수 있는 치료제라고 생각한다²⁴⁻²⁶⁾. 한편 HBV 유전자형 C에 감염된 만성 간염 환자에게 인터페론 치료는 장기간 치료가 단기간 치료보다 우수할 것이라는 보고는 본 연구에서 인터페론의 치료 기간을 통상적인 기간보다 길게 한 것에 대한 근거가 될 수 있다²⁷⁾.

라미부딘 투여 후 HBeAg의 혈청전환은 1년 후 16-18%, 2년 후 27%, 3년 후 40%에서 일어나는 것으로 알려져 장기 투

여가 유리하다^{18-21, 28)}. 본 연구에서는 2년 후 62%로 나타나 인터페론 치료군 뿐만 아니라 성인에 비해서도 성적이 더 좋아 보이는데 7세 미만에서 성적이 75%로 특히 좋았던 것과 관계가 있을 것으로 생각한다. 라미부딘 치료군 중 7세 미만의 치료 전 HBV DNA치가 7세 이상 보다 낮았던 것이 성적에 일부 영향을 줄 수도 있으나 치료 전 ALT 등에서는 차이가 없었고 HBV DNA치가 특별히 낮은 환자의 수에서 차이가 없었기 때문에 치료 성적을 비교하는데 통계적 치우침 오차로 작용하지 않았을 것으로 생각한다. 특히 7세 미만에서 라미부딘 치료를 하면 7세 이상에서 한 것 보다 더 좋은 성적을 보이고 특히 anti-HBs가 63%(5/8)에서 생긴 것은 놀라운 결과인데 이것이 소아의 면역 체계와 관련이 있는지는 증명할 수 없으나 흉선의 퇴화가 덜 일어난 시기에 라미부딘 치료를 할 경우 T 세포의 활성이 성인기 보다 더욱 강할 것이라는 예상은 할 수 있다. 7세 이상에서 라미부딘 치료군의 치료 전 HBV DNA치가 인터페론 치료군 보다 상대적으로 더 높았던 것은 유리한 치료 조건이 아니므로 라미부딘의 더 나은 치료 반응에 영향을 줄 수 없었다고 볼 수 있다.

라미부딘 치료 기간이 길어질수록 약제 내성을 가진 변이형 HBV의 발생률도 점차 증가하게 되어 3년 후에는 약 반수에서 발생하는 것으로 알려져 라미부딘의 장기투여에 가장 큰 장애요인으로 작용하고 있다^{18, 21, 28-30)}. 라미부딘 내성은 HBV의 DNA polymerase에 있는 YMDD motif에 돌연변이가 생겨 라미부딘과 결합능력을 떨어뜨려 HBV의 증식이 억제되지 않는 것이다³¹⁾. 라미부딘을 투여하는 동안 혈청 HBV DNA치는 계속 억제되지만 치료 시작 6개월 이후부터는 변이형 HBV가 시간이 갈수록 점차 증가하게 되어 HBV DNA의 음전율이 점차 감소하게 된다.

변이형 HBV가 생기면 라미부딘을 투여하는 도중에 혈청 HBV DNA가 증가하는 바이러스 돌파 현상(viral breakthrough)이 나타날 수 있고 혈청 ALT치로 증가하는 생화학적 돌파 현상도 나타날 수 있다^{18, 21, 30)}. 그렇지만 변이형 HBV는 야생형보다 복제 장애가 있어 증식력이 낮은 것으로 알려져 있다³²⁾. 또한 변이형 HBV에 의한 돌파 현상이 생기더라도 상당수에서 HBeAg의 음전이 일어나는 것으로 밝혀져 라미부딘 투여를 계속할 수 있다^{28, 30)}. 본 연구에서는 돌파 현상이 생긴 환아가 21명 중 3명에 불과하였기 때문에 소아에서는 라미부딘에 의한 HBV의 돌연변이가 상대적으로 적을 것으로 해석된다.

라미부딘의 치료 기간이 증가할수록 혈청전환율이 증가한다는 것은 잘 알려져 있으나 치료를 언제까지 해야 할지에 대한 명확한 지침이 없기 때문에 환자 개인의 치료 반응에 따라 다르게 치료 기간을 정하고 있다^{28, 30, 33)}. 라미부딘은 간세포 핵 내에 존재하는 HBV의 covalently closed circular DNA(cccDNA)에는 영향을 미치지 못하여 1년 간 치료를 하더라도 감염된 간세포의 10%는 살아 남을 수 있으므로 1년 이상의 치료 기간이 필요하다고 한다^{34, 35)}. 재발률을 줄이기 위하여 치료 종료 시점을

HBeAg의 혈청 전환점을 기준으로 하여 그 이후로 잡는데 초기에 혈청전환이 일어나더라도 라미부딘을 최소 12개월 이상 더 투여할 것을 권고하고 있다^{33, 36)}. 소아에서는 만성 B형 간염 치료에서 라미부딘 단독으로 장기간 사용하여 치료한 연구 결과가 아직 국내외에 보고되지 않았다. 소아에서 시행한 연구의 대부분은 라미부딘 단독으로 1년만 치료한 것이 현재까지 발표되어 있어 그 치료 성적이 실망스러웠다^{4, 37)}. Jonas 등이 소아를 대상으로 52주간 무작위 이중 맹검 대조군 연구를 실시한 결과 52주째 치료군은 23%(44/191), 대조군에서는 13%(12/95)의 혈청전환율을 보였다⁴⁾. 이는 Sokal 등이 인터페론으로 24주간 치료한 성적인 24주째 치료군 26%(18/70), 48주째 대조군 11%(8/74)의 혈청전환율과 비슷하였다³⁾. 한편 라미부딘과 인터페론을 병용하여 치료한 경우에도 그 치료 성적은 인터페론 단독으로 치료하였을 때와 비슷하다고 하였다³⁸⁾.

본 연구에서는 치료 기간에 관계없이 치료 시작 2년 경과 시점을 기준으로 라미부딘의 치료효과를 판정하였는데 치료 1년 시점에서는 대부분 환아가 라미부딘을 사용 중에 있었고 혈청전환이 생겼다 하더라도 라미부딘을 중단하기에는 이른 시점이었기 때문에 치료 성적을 언급하기에 곤란하였다. 그러나 2년째 HBeAg 혈청전환율은 62%(13/21)로서 인터페론 치료군의 성적인 39%(9/23)에 비해 더 나은 효과가 있어 보인다.

참고로 본 연구의 1년 후와 1.5년 후의 라미부딘의 치료 반응은 각각 24%(5/21), 43%(9/21)였다. 소아의 만성 B형 간염에서 간염이 있는 환아를 2년간 치료하지 않고 대조군으로 방치할 수가 없기 때문에 기존 연구에서 치료하지 않은 대조군의 자연 HBeAg 혈청전환율을 인용할 수밖에 없는 것이 현실적인 한계이다. Jonas 등⁴⁾과 Sokal 등³⁾의 연구에서 보인 1년째 대조군의 자연 혈청전환율 11-13%를 2배로 감안하여 2년째 정상 대조군의 자연 혈청전환율을 최대 26%까지 예상해 본다면 본 연구에서 라미부딘 치료군의 혈청전환율 62%는 가상의 정상 대조군에 비해 유의하게 우수한 성적이라고 할 수도 있겠다($P < 0.01$).

또한 생화학적 호전율(혈청 ALT의 정상화율)과 HBV DNA치의 음전율은 라미부딘 치료군에서 90% 이상으로 인터페론 치료군의 50% 정도에 비해 유의하게 높게 나타났기 때문에 혈청전환이 되지 않았다 하더라도 치료 기간 중 대부분 환아에서 간염의 진행을 막을 수가 있었다고 생각한다. 단지 혈청전환이 일어나지 않아서 라미부딘 투약을 중단하지 못한 경우가 치료 시작 2년 시점에 21례 중 8례에서 있었으나 그 중 7례는 혈청 ALT치가 안정적으로 유지되고 있으며 HBeAg 역가도 감소 중에 있다. 또한 인터페론과 달리 임상적으로 특별히 심각한 부작용도 없었다.

만성 간염 환아에 대해 치료를 결정할 경우 만성 B형 간염의 병인 및 자연 경과, 치료 시기와 방법, 치료 기간, 치료 용량, 부작용, 환아 정기 검사 및 장기 관리 등을 감안하면서 치료하여야 하고 성장과 발달에 대해서도 고려를 하여야 한다. HBeAg이 양성되면서 혈청 ALT치가 정상인 면역관용기의 환아들에서

는 인터페론의 치료효과가 없으므로 정상의 혈청 ALT치를 보이는 환자에서는 추적 관찰만 정기적으로 시행하면 되겠다^{39, 40}. 라미부딘 또한 면역관용기에 있는 무증상 만성 HBV 감염 환아에 사용하는 것은 내성 HBV의 출현만 높여주고 간조직과 간기능의 회복을 기대할 수 없으므로 인터페론과 마찬가지로 추천할 수 없다. HBeAg의 소실 없이 임의로 라미부딘 투여를 중단하면 HBV의 증식이 다시 일어나 라미부딘 중단 후 간염(lamivudine withdrawal hepatitis)이 생길 수 있으므로 주의해야 한다¹⁸⁻²⁰. 라미부딘 치료를 시작한 후에는 치료 중 YMDD 돌연변이 문제와 치료 중단 시기 등을 충분히 예상할 수 있어야 한다.

결론적으로 소아 만성 B형 간염 환아에서 라미부딘의 치료효과는 알파 인터페론에 비해 우수한 편이었고 부작용도 적었다. 특히 유아기 환자에서는 anti-HBs가 더 잘 생기는 등 치료 반응이 더 우수하게 보였다. 그러므로 부모 중에 HBV 보유자가 있는 경우 자녀들에 대한 HBsAg/anti-HBs 검사를 하고 HBV에 감염되었다면 정기적인 추적 검사를 시행하도록 권고하고 혈청 ALT치가 증가하기 시작하는 면역제거기에 들어가게 되면 영유아기라 하더라도 치료를 적극 고려하는 것이 필요하다고 생각한다. 또한 소아에서 안정성과 효과를 고려한 만성 B형 간염 치료 지침 제정이 필요하다고 생각한다.

요 약

목적 : 소아 만성 B형 간염 환아들에게 인터페론 또는 라미부딘으로 치료 후 그 치료효과를 치료 시작 후 2년 경과 시점에서 비교해 보고 소아에서 라미부딘의 장기 치료효과와 안정성에 대해 검증하고자 하였다.

방법 : 1996년 9월부터 경북대학교병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 치료를 시작한 후 2004년 6월까지 2년이 경과한 44명을 대상으로 하였다. 이중 23명은 알파 인터페론으로, 나머지 21명은 라미부딘으로 치료하면서 전향적 연구를 시행하였다. 인터페론 치료군과 라미부딘 치료군 사이에 성비, 나이, 치료 전 혈청 ALT 및 HBV DNA치에서는 유의한 차이가 없었다. 치료에 대한 효과는 치료 시작 2년 후 혈청 ALT 치의 정상화와 HBV DNA의 음전, HBsAg 소실 및 HBeAg 혈청전환 여부에 따라 결정하였다.

결과 : 인터페론으로 치료한 23명 중 2년 경과 후 ALT치가 정상화된 환아는 10명(43%), HBV DNA치가 음전된 환아는 12명(52%), HBsAg이 소실된 환아는 1명(4%), HBeAg 혈청전환된 환아는 9명(39%)이었다. 이에 비해 라미부딘으로 치료한 21명에서는 각각 20명(95%), 19명(90%), 5명(24%), 13명(62%)이었다. 특히 라미부딘 치료군 중에서 7세 미만의 어린 환자 8명에서는 HBeAg 및 HBsAg 혈청전환이 각각 6명(75%)과 5명(63%)에서 일어나서 인터페론 치료군에 비해 좋은 치료효과를 보여주었다. 특히 유아기에 치료를 시작한 경우 7세 이상에 비해 HBsAg 소실이 유의하게 더 잘 일어났다.

결론 : 한국의 소아 만성 B형 간염 환아에서 라미부딘의 장기 치료효과는 알파 인터페론에 비해 우수한 편이었고 부작용도 적었다.

References

- 1) Choe BH. Management of chronic hepatitis B in children. Proceedings of the 2003 Joint seminar of Korean gastroenterology society; 2003 Sep 21; Seoul. Seoul: The Korean Society of Gastroenterology, 2003:250-61.
- 2) Choe BH, Oh KW, Park WS, Lee JH, Kwon S, Ko CW, et al. Comparison of therapeutic efficacy between lamivudine and alpha-interferon in Korean children with chronic hepatitis B. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:379.
- 3) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. Gastroenterology 1998;114:988-95.
- 4) Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346:1706-13.
- 5) Jonas MM. Interferon-alpha for viral hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:93-106.
- 6) Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1991;38:14-21.
- 7) Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. J Med Virol 1986;18:301-7.
- 8) Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1992;15:382-6.
- 9) Kim Y, Baek S, Eom J, Chung K. Natural history of chronic hepatitis B in children. Korean J Pediatr 2004;47: 282-9.
- 10) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. Semin Liver Dis 1989; 9:240-8.
- 11) Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996;23:131-7.
- 12) Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Management of chronic viral hepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:365-75.
- 13) Jang CH, Lee KH, Hwang WK, Oh KW, Park WS, Lee JH, et al. The comparison of interferon-alpha treatment by dosages and retreatment for chronic hepatitis B in children. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;6:152-60.
- 14) Choe BH, Ko CW. Combined therapy of alfa-interferon and thymodulin on children with chronic active hepatitis B. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;1:79-89.
- 15) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;29:971-5.
- 16) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of

- interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
- 17) Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-75.
 - 18) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
 - 19) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995;333:1657-61.
 - 20) Nevens F, Main J, Honkoop P, Tyrrell DL, Barber J, Sullivan MT, et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997;113:1258-63.
 - 21) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
 - 22) Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
 - 23) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilleres O, Carbonell N, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001;34:573-7.
 - 24) Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-30.
 - 25) Lee S, Han S, Cho S, Roh B, Sohn J, Kim D, et al. Distribution of HBV genotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2001;7:373-80.
 - 26) Cha C, Sohn Y, Jang S, Lee H, Lee K, Shin E, et al. Genotype analysis of hepatitis B virus isolated from Korean hepatitis patients. *Korean J Lab Med* 2003;23:352-6.
 - 27) Sakai T, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Deguchi M, Sugimoto K, et al. Efficacy of long-term interferon therapy in chronic hepatitis B patients with HBV genotype C. *Int J Mol Med* 2002;10:201-4.
 - 28) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
 - 29) Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
 - 30) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
 - 31) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
 - 32) Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-33.
 - 33) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
 - 34) Moraleda G, Saputelli J, Aldrich CE, Averett D, Condreay L, Mason WS. Lack of effect of antiviral therapy in non-dividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol* 1997;71:9392-9.
 - 35) Zeuzem S, de Man RA, Honkoop P, Roth WK, Schalm SW, Schmidt JM. Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. *J Hepatol* 1997;27:431-6.
 - 36) Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-41.
 - 37) Zuccotti GV, Cucchi C, Gracchi V, D'Auria E, Riva E, Tagger A. A 1-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B in children. *J Int Med Res* 2002;30:200-2.
 - 38) Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yuce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-8.
 - 39) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-80.
 - 40) Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.