

Original Article



만성 B형 간염 소아청소년 환자에서의 라미부딘 치료 효과

최유정 , * 배길성 , * 김기환 , 고대균, 김종현

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Therapeutic Efficacy of Lamivudine in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis B

Yujung Choi , * Kil Seoung Bae , * Ki Hwan Kim , Dae Kyun Koh,
Jong-Hyun Kim

Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea,
Seoul, the Republic of Korea

OPEN ACCESS

Received: Oct 25, 2017

Revised: Oct 31, 2017

Accepted: Oct 31, 2017

Correspondence to

Jong-Hyun Kim

Corresponding author: Jong-Hyun Kim
Department of Pediatrics, The Catholic
University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93
Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247,
the Republic of Korea.

E-mail: jh00mn@catholic.ac.kr

*Yujung Choi and Kil Seoung Bae contributed
equally to this study.

Copyright © 2018 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License ([https://
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Yujung Choi
<https://orcid.org/0000-0002-0826-0945>

Kil Seoung Bae
<https://orcid.org/0000-0003-0226-3392>

Ki Hwan Kim
<https://orcid.org/0000-0001-6145-3909>

Jong-Hyun Kim
<https://orcid.org/0000-0001-8641-7904>

ABSTRACT

Purpose: This prospective study aimed to investigate the therapeutic efficacy of lamivudine in children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection.

Methods: During July 2003 through October 2015, children with chronic hepatitis B who visited our institution were included in this study. Fifty-five patients, who received first-line treatment of lamivudine (3 mg/kg, 100 mg maximum) for over three months, were enrolled. After initiating lamivudine, alanine aminotransferase (ALT), HBV-DNA, and HBV markers were followed up at 1 month, 3 months, and every 3 months, thereafter. The treatment endpoint was determined as 1) normalization of ALT, 2) HBeAg seroconversion, and 3) anti-HBe positivity for twelve consecutive months.

Results: Thirty-one male (56.4%) and 24 female (43.6%) patients were included. The mean age at treatment initiation was 8.1 years. The mean duration of treatment was 23.4 months. ALT normalization was found in 98.2% (54 of 55). Anti-HBe seroconversion was found in 70.6% (36/51). Loss of HBsAg was found in 10.9% (6/55). All biochemical responses occurred under age seven. The rate of virologic response (defined as HBV-DNA <2,000 IU/mL) at six months after treatment initiation was 78.7% (37/47). At twelve months after reaching treatment endpoint, 87.2% (34/39) maintained their virologic response. Resistance to lamivudine was found in 16.4% (9/55).

Conclusions: Lamivudine treatment in Korean pediatric patients with chronic hepatitis B showed better outcomes compared with other studies that implemented similar protocols in foreign populations. Further studies are needed to investigate the efficacy of newly recommended antiviral drugs on the Korean pediatric population.

Keywords: Chronic hepatitis B; Antiviral agents; Lamivudine; Child; Adolescent

Funding

This research was supported by the academic award of the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases-Novartis Korea.

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Kim JH, Koh DK; Data curation: Kim JH, Choi Y; Formal analysis: Kim JH, Choi Y; Funding acquisition: Kim JH; Investigation: Kim JH; Writing - original draft: Choi Y, Bae KS; Writing - review & editing: Kim JH, Kim KH, Koh DK.

서론

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus [HBV])에 의한 만성 감염자는 약 25–30%에서 만성 간염, 간경화, 간세포암종 등의 만성 간질환으로 조기에 사망하는데, 전 세계적으로 약 2억 4천만 명이 만성 감염자이며 HBV 감염과 관련된 사망은 약 65만명으로 추산된다.^{1,2)}

우리나라는 B형 간염 백신과 1회용 주사기를 사용하기 이전인 1970년대 말부터 1980년대 초에는 전 인구와 초등·중학교 학생에서의 HBsAg 양성률이 각각 6.6–8.6%,³⁾ 4.8%⁴⁾이었던 것에 비해, B형 간염 백신을 1982년부터 매우 일찍 도입하고 높은 접종률을 유지함과 동시에 1회용 주사기 사용을 법제화한 이후로 급격히 감소하여⁵⁾ 2014년의 조사에 의하면 10세 이상 전 인구와 10–18세 연령에서 각각 2.9%, 0.1%로 매우 낮아졌다.⁶⁾ 그러나 산모 연령층의 HBsAg 양성률이 아직 2–3%(19–29세 1.7%, 30–39세 3.2%)이고,⁶⁾ 이들의 HBeAg 양성률이 30–40%⁷⁾이므로 주산기 감염 예방조치에 실패하여 HBV 만성 감염자로 되는 소아가 매년 약 300–400명씩 생기게 된다.

소아청소년기의 HBV 만성 감염은 임상 경과가 비교적 가벼우나 성인이 되기 전까지 간경화가 3–5%,⁸⁾ 간세포암이 0.01–0.03%⁹⁾에서 발생한다. 면역제거기의 기간이 길수록 간 조직 괴사와 섬유화가 심해지고 이는 간경화로 진행 위험을 높이므로, HBV 증식의 중단, alanine aminotransferase (ALT)의 정상화, 간 조직의 병리적 회복을 추구하기 위한 면역제거기의 기간 단축이 치료의 목적이다.¹⁰⁾ 치료 대상은 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거가 있으면서 적어도 6개월 이상 ALT가 지속적으로 상승되어 있는 경우로 성인은 interferon α -2b, pegylated interferon α -2a, lamivudine, adefovir, entecavir, clevudine, telbivudine, tenofovir 등으로 치료하나, 소아청소년에서는 연령에 따라 약제 선택에 제한이 있어 interferon α -2b는 1세 이상, lamivudine 과 entecavir는 2세 이상, tenofovir는 12세 이상, telbivudine은 16세 이상에서, adefovir는 초치료 시에는 12세 이상이지만 내성이 발현되면 2세 이상부터 치료가 가능하다.^{11,12)}

이와 같이 제한적이기는 하지만 소아청소년 연령에서도 다양한 종류의 항바이러스제 치료가 가능해지고 있는 상황이나, 2세 이상 연령에서의 효능 및 안전성 연구 결과¹³⁾로 이루어진 2014년과 2015년의 미국과 우리나라 식품의약품안전처의 entecavir 사용 허가 이전까지는 소아청소년 연령의 대부분에서 lamivudine만을 사용할 수 있었다.

장기간 투여 시 약제에 대한 높은 내성 바이러스 발현율로 인해 lamivudine을 초치료제로서 더 이상 권고되는 상황은 아니나,^{12,14)} 우리나라에서의 소아청소년 만성 B형 간염에 대한 lamivudine 치료 효과를 정리한 자료가 충분치 않고,^{15,17)} 새로 권고되고 있는 약제와의 비교를 위한 기초 자료로 활용하기 위해 저자들은 만성 B형 간염의 치료로서 lamivudine을 투여하였던 소아청소년 환자의 HBV 표지자, HBV-DNA 및 간기능 수치 변화를 분석하여 치료 효과를 파악하고자 하였다.

방법

1. 대상

가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과를 방문한 환자 중 2003년 6월 1일부터 2015년 10월 30일까지의 기간동안 HBeAg 양성인면서 6개월 이상 ALT 수치가 80 IU/L 이상 유지되어

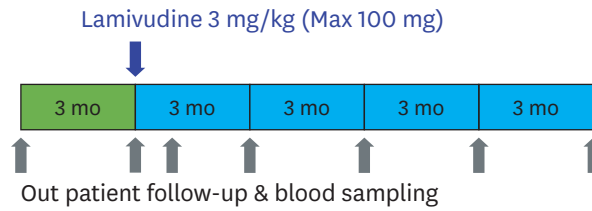


Fig. 1. Follow-up schedule of the subjects who were enrolled in this study.

만성 B형 간염의 치료 적응^{11,12,14)}이 되어 첫 치료로 lamivudine을 투여하면서 전향적으로 관찰한 55명을 대상으로 분석하였다.

Lamivudine은 3 mg/kg(최대 100 mg)을 매일 1회 경구 투여하였으며, HBV 표지자, HBV-DNA 및 ALT를 포함한 생화학 및 전체혈구계산 검사는 전향적으로 약제 투여 후 1개월, 3개월째, 이후로는 매 3개월마다 추적하였다(Fig. 1).

치료 효과를 평가함에 있어 HBV의 조직학적 활성지표(histological activity index)를 반영하는 생화학적 반응은 ALT 정상화로 정의하였고, 혈청학적 반응의 정의는 HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로의 혈청 전환과 치료에 대한 완전 반응을 의미하는 HBsAg 소실 두 가지로 구분하였다. 바이러스 반응은 약제 투여 6개월 후에 10 IU/mL 검출 한계를 가진 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction [PCR])으로 HBV-DNA가 전혀 검출되지 않는 경우와 2,000 IU/mL 미만으로 검출되는 경우로 나누어 구분하였다. 바이러스 돌파(breakthrough)는 치료 중 HBV-DNA가 1 log₁₀ IU/mL 이상 증가하는 경우, 생화학적 돌파는 치료 중 혈청 ALT가 다시 증가하는 경우로 정의하였다.^{11,14)}

치료 중단은 ALT가 정상이면서 HBeAg 음성이고 anti-HBe 양성 결과가 처음 발견된 시기로부터 12개월(2008년까지는 6개월) 후로 정하였고, 재발은 lamivudine에 치료반응을 보였던 환자가 약제 투여를 중단한 후 혈액에 HBV-DNA가 다시 검출되고 ALT가 다시 상승하는 경우로 정의하였다.

본 연구는 가톨릭대학교 성빈센트병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board [IRB])의 승인(VC16RISI0119)을 받았다.

2. 방법

HBV 표지자인 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG/IgM (ARCHITECT® System, Abbott Laboratories, Sligo, Ireland) 검출은 시기에 따라 enzyme immunoassay (EIA), chemiluminescent immunoassay (CIA), chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) 방법으로 제작사의 지침에 따라 시행하였다.

HBV-DNA는 측정한계가 20IU/mL인 COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV test (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, NJ, USA)로 제작사의 지침에 따라 정량적 핵산증폭으로 측정하였다. Lamivudine 약제 내성과 관련된 HBV polymerase 유전자의 reverse transcriptase domain에서의 돌연변이 발생 여부는 약제 투여 중 바이러스 및 생화학적 돌파가 인지되면 검사수탁기관인 삼광의료재단(서울, 대한민국)로 혈청을 보내어 직접 염기순서분석¹⁸⁾으로 확인하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 사용하였고, 통계적 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다. 통계법으로 변수 간의 성비, 치료 전 ALT 및 HBV-DNA치 비교 등에는 카이제곱 및 *t* 검정법을, 누적 HBeAg과 HBsAg의 혈청전환율은 Kaplan-Meier법을 사용하였다.

결과

1. 연구 대상군의 특성

연구기간 중 만성 B형 간염으로 항바이러스제 치료를 받은 경우는 모두 60명으로, 4명은 첫 치료로 entecavir를 사용하였고 1명은 lamivudine을 2개월만 투여하여 이들 5명을 제외한 55 명만을 연구군으로 포함시켰다. 1명을 제외한 모두는 어머니가 HBV 만성 감염자이였으며, 연구 이전에 HBV에 대한 항바이러스제 및 면역억제 치료를 받았던 경우는 없었다.

연구군 55명 중 남자가 31명(56.4%), 여자가 24명(43.6%)이었고, 약제의 첫 투여시기 연령은 평균 8.1세(0.8-16.5세, 중앙값 8.8세)이었다. 치료 종료 또는 내성 바이러스의 출현 전까지 lamivudine을 투여한 기간은 평균 23.4개월(4-59개월, 중앙값 18개월)이었고, 임의로 치료를 중단한 경우는 7명(12.7%)으로 약제 투여 후 평균 16.7개월(6-33개월, 중앙값 17개월)에 중단하였다. 총 관찰 기간은 평균 41.5개월(6-120개월, 중앙값 40개월)이었다.

연구군을 7세를 기준으로 학동 전기(7세 미만)와 학동기(7세 이상)로 구분하였을 때 성별 비와 치료 전의 ALT 및 HBV-DNA 수치에 유의한 차이는 없었다(**Table 1**).

2. 생화학적 치료 반응

ALT가 40 IU/L 미만으로 정상화되는 생화학적 반응은 치료 시작 평균 4.4개월(1-16개월, 중앙값 3개월)에 55명 중 10.7세 남자 1명을 제외한 54명(98.2%)에서 생겼다. 약제 투여를 시작하고 1개월 후의 검사에서 ALT가 치료 전보다 오히려 상승했다가 나중에 정상화되는 경우도 50명 중 11명(22.0%)에서 있었다.

학동 전기와 학동기로 구분하면 생화학적 반응이 생기는 시기가 학동 전기는 치료 시작 평균 5.1개월(1-16개월, 중앙값 4개월)이고, 학동기는 평균 3.7개월(1-9개월, 중앙값 3개월)로 학동기에서 더 빨리 ALT의 정상화가 생겼으나 통계적으로 유의하지는 않았다(*P*=0.089).

Table 1. Demographic and pre-treated laboratory status in the study subjects

Variables	Total	<7 years old age	≥7 years old age	<i>P</i> -value
Male:female				0.053
No.	55	24	31	
Ratio	31:24 (1:0.77)	10:14 (1:1.4)	21:10 (1:0.48)	
ALT (IU/L)				0.981
No.	53	23	30	
Value	219±134	219±138	218±136	
HBV-DNA titers (×10 ⁷ mIU/mL)				0.407
No.	49	21	28	
Value	3.8±5.8	4.6±6.4	3.2±5.4	

Values are presented as number of patients (%) or mean ± standard deviation.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; IU, international unit; HBV, hepatitis B virus; No., number.

3. 혈청학적 치료 반응

치료 시작 시부터 anti-HBe 양성인 4명을 제외한 51명 중 HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로의 혈청 전환은 평균 12.4개월(1.5-53개월, 중앙값 10개월)에 36명(70.6%)에서, 치료에 대한 완전 반응을 의미하는 HBsAg 소실은 치료 시작 시부터 평균 19.7개월(5-37개월, 중앙값 18.5개월)에 55명 중 6명(10.9%)에서 이루어졌다.

학동 전기와 학동기로 구분하면 HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로의 혈청 전환은 학동 전기는 22명 중 20명(90.9%)에서 평균 7.8개월(1.5-30개월, 중앙값 6개월)에, 학동기는 29명 중 16명(55.2%)에서 평균 16.9개월(3-53개월, 중앙값 9개월)로 학동 전기에서 더 빠른 시기에 더 많은 비율로 혈청 전환이 이루어졌다($P=0.006$). HBsAg 소실이 생긴 6명 모두는 학동 전기 연령으로 24명 중 25.0%의 비율로 생겼으며, 치료 시작 시기가 각각 0.8세, 1.7세, 2.8세, 3.7세, 3.8세, 4.3세이었다.

4. 바이러스적 치료 반응

연구의 초기에는 HBV-DNA의 정량적 측정을 최근 사용하고 있는 PCR보다 민감도가 낮은 hybrid capture II system (Digene HC II, Digene, Gaithersburg, MD, USA)를 사용하였기에 8명에서는 바이러스 반응을 판단하기 불가능하였다. 이들을 제외한 47명 중 약제 투여 6개월 후에 HBV-DNA가 전혀 검출되지 않는 바이러스 반응은 21명(44.7%)에서, 400 IU/mL 미만으로 검출되는 바이러스 반응은 37명(78.7%)에서 이루어졌다.

5. 혈청학적 반응의 누적 한계 추정

Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율은 lamivudine 치료 시작 1, 2, 3, 4, 5년째에 각각 49.9%, 69.8%, 73.2%, 78.6%, 89.3%이었고, 누적 HBsAg 소실률은 각각 1.9%, 15%, 22.7%, 22.7%, 22.7%로 계산되었다(Fig. 2).

학동 전기와 학동기로 구분하면 학동 전기에서의 HBeAg 누적 혈청전환율은 치료 시작 1, 2, 3, 4, 5년째에 각각 76.9%, 92.1%, 100%, 100%, 100%이었고, 학동기에서는 각각 28.5%, 52.3%, 52.3%, 61.9%, 80.9%로 학동 전기에서의 혈청전환율이 더 높았다(Fig. 3).

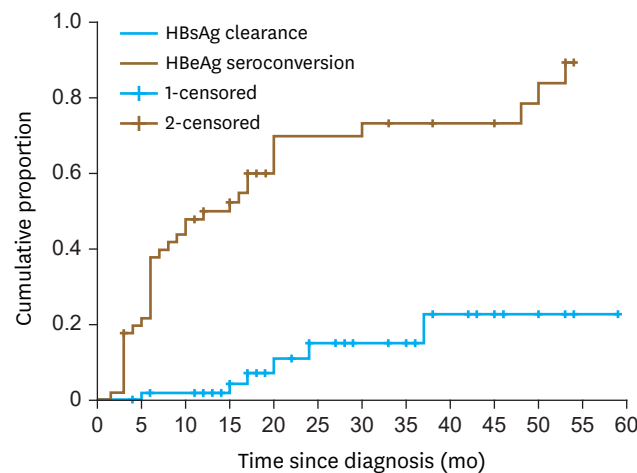


Fig. 2. Cumulative proportion of HBeAg seroconversion and HBsAg clearance during the follow-up period as calculated by Kaplan-Meier test.

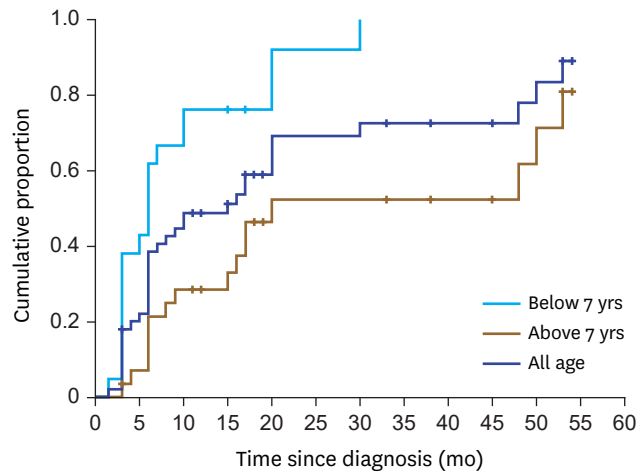


Fig. 3. Cumulative proportion of HBeAg seroconversion during the follow-up period as calculated by Kaplan-Meier test.

6. Lamivudine 내성 발현

약제 투여 중 lamivudine에 대한 내성이 발현된 경우는 55명 중 9명(16.4%)으로 모두 7세 이상의 학동기 연령이었으며, 치료 시작 평균 34.9개월(12-54개월, 중앙값 36개월)에 발생하였다. 이들 중 6명은 adefovir로, 3명은 entecavir로 약제를 변경하여 치료를 계속하였다. 약제 내성 돌연변이 바이러스의 발현율은 1년째 2.0%, 2년째 8.7%, 3년째 30.8%로 확인되었다.

7. 약제 부작용 발현

Lamivudine 투여 중 임상적으로 심혈관계, 호흡기계, 소화기계 및 알레르기 증상이 나타난 경우는 없었고, HBV와 관련된 검사 시마다 같이 시행한 전체혈구계산 검사에서의 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증도 없었으며, 신장 기능검사를 포함한 생화학 검사에서도 이상 결과를 나타낸 경우는 없었다.

8. 치료 중단 후 추적

HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로 혈청 전환된 36명 중 혈청 전환이 처음 인지된 시기로부터 약제 투여를 6개월만 시행한 2명(5.6%)에서 ALT 상승과 함께 HBeAg 양성으로 재전환되는 재발이 생겨 lamivudine을 재투여하여 다시 ALT가 정상화되고 anti-HBe 양성으로 혈청 전환되었다.

약제 투여 중단 12개월 후에도 HBV-DNA가 400 IU/mL 미만의 바이러스 반응이 유지되는 경우는 39명 중 34명(87.2%)이었다.

고찰

만성 B형 간염은 전 세계적으로 그 발생 빈도가 높을 뿐 아니라 생명을 위협하는 간경화나 간세포암종과 같은 만성 간질환으로 진행될 가능성이 높으므로 매우 중요한 보건 문제이다.¹⁾ 과거에 비해 우리나라의 HBV 만성 감염률은 뚜렷이 감소하였으나 만성 간염 및 간경화 환자의 약 70%,³⁾ 간세포암종 환자의 약 74%¹⁹⁾에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때 아직도 만성 B형 간염이 우리나라 국민 건강에 미치는 영향은 매우 크다고 할 수 있다.

영아기 B형 간염 백신의 완전 접종률이 99% 이상²⁰⁾인 우리나라의 현 상황에서 HBV 만성 감염자가 되는 거의 모든 경우는 본 연구 대상자 55명 중 1명을 제외한 모두가 HBV 만성 감염자 어머니의 자식인 것과 같이 원인이 주산기 감염 예방조치 실패에 의한 것임을 알 수 있다. 주산기 감염이 된 영아의 90%는 만성 감염으로 이행하며, 대부분은 소아 후반기나 청소년기까지 ALT 수치가 정상이며 간 손상이 거의 없는 면역관용기로 유지되나 일부에서는 ALT 수치가 상승하며 간 조직의 괴사가 생기는 면역활동기로 진행하기도 한다.²⁰⁾ 우리나라 소아청소년에서는 면역관용기에서 면역 활동기로의 이행이 6세 미만에서 4.6%, 6-12세에서 7.1%, 12-18세에서 28.0%가 관찰되었다.²²⁾

소아기의 HBV 만성 감염은 임상 경과가 비교적 가볍고 간경화로의 진행이 드물기는 하지만 HBV 증식과 간 손상은 계속 지속될 수 있으므로 과거에 비해 적극적으로 치료를 권하고 있다. 치료의 목적은 바이러스 복제를 억제하고 간의 염증을 감소시키고 간 섬유화를 호전시켜 궁극적으로 간경화와 간세포암종 등의 위험을 감소시켜 삶의 질과 장기 생존을 향상시키기 위함이다.¹⁰⁾

면역관용기에서의 치료는 효과가 없고 약제 내성의 유발 위험만 있으므로 시행하지 않으며, HBeAg 양성 소아청소년에서 HBV-DNA치가 20,000 IU/mL 이상, HBeAg 음성 에서 HBV-DNA치가 2,000 IU/mL 이상이면 6개월 이상 ALT 수치가 정상 상한치의 2배 이상이면 치료를 권장한다. 또한 간 생검에서 중등도 이상의 염증괴사 또는 문맥주변부 섬유화 이상의 단계가 관찰되어도 치료를 권장한다.^{11,12)}

이를 위해 가장 먼저 치료제로 사용한 항바이러스제가 lamivudine으로 1990년대 말부터 성인에게 사용하게 된 이후로²³⁾ 수 년 뒤 소아청소년에 적용되었다.²⁴⁾ 2-17세 소아청소년을 대상으로 lamivudine을 52주간 투여한 무작위 대조군 임상연구에서 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이고 HBeAg 양성인 만성 B형 간염 소아의 55%에서 ALT 정상이 유지되었고, 26%에서 HBeAg 소실, 22%에서 anti-HBe 혈청전환, 2%에서 HBsAg 소실이 관찰되었다.²⁴⁾ 2년 치료 후 약제 내성이 발생하지 않은 환자의 54%에서 HBeAg 소실이 관찰되었고, 3년 이상의 치료는 혈청전환을 증가시키지 못하고 내성 발현만을 증가시켰다.²⁵⁾ 우리나라 소아청소년 대상의 연구로 48명을 평균 29개월 관찰한 Jang 등의 보고¹⁵⁾에 의하면 ALT 정상화는 94%, anti-HBe 양성으로의 혈청전환은 34%, HBsAg 소실은 19%, 3년 후 누적 HBeAg 혈청전환율은 90%이고, 44명을 평균 35개월 관찰한 Lee 등의 보고¹⁶⁾에서는 ALT 정상화는 93%, anti-HBe 양성으로의 혈청전환은 48%, HBsAg 소실은 없었고, 3년 후 누적 HBeAg 혈청전환율은 60%이며, 60명을 평균 24개월 관찰한 Koh 등의 보고¹⁷⁾에서는 ALT 정상화는 88%, anti-HBe 양성으로의 혈청전환은 42%, HBsAg 소실은 없었고, 3년 후 누적 HBeAg 혈청전환율은 70%이었다.

본 연구에서의 관찰 기간은 평균 41.5개월, 최장 10년으로 다른 연구들에 비해 관찰 기간이 길었으며, ALT 수치의 정상화는 치료 시작 평균 4.4개월에 98.2%에서 나타나 대표적인 외국 임상 연구에서의 1년째 55%,²⁴⁾ 2년째 73%²⁵⁾보다 더 많은 비율로 생겼으나 다른 국내 연구¹⁵⁻¹⁷⁾ 결과와는 비슷하였다. HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로의 혈청 전환은 치료 시작 평균 12.4개월에 70.6%에서 나타나 국내외 다른 연구^{15,17,24,25)}에 비해 더 많은 비율로 생겼고, 치료에 대한 완전 반응을 의미하는 HBsAg 소실도 평균 19.7개월에 10.9%에서 이루어져 Jang 등의 보고¹⁵⁾와 유사하였다. 혈청 전환은 학동기보다는 7세 미만의 학동 전기에 더 많이 생겼고,

HBsAg 소실 또한 학동 전기 연령에서만 생겨 Jang 등의 보고¹⁵⁾와 일치하였는데, 이는 취학 전 소아에서 ALT 상승이 지속될 때 적절한 시기를 선택하여 적극적인 치료를 한다면 완치의 가능성을 더 기대할 수 있는 근거라 여겨진다. 계산된 누적 HBeAg 혈청전환율은 치료 시작 3년째에 73.2%로 Lee 등¹⁶⁾이나 Koh 등¹⁷⁾의 보고와 거의 일치하였다. 치료를 하지 않았던 만성 B형 간염의 자연 경과에서 HBeAg의 연간 자연소실률은 소아는 10% 내외,^{26,27)} 성인은 15% 내외^{28,29)}이고, HBsAg의 연간 자연소실률은 소아는 0.6%,²⁷⁾ 성인은 2-3%³⁰⁾로 알려진 바, 본 연구에서의 lamivudine 치료 시작 1, 2, 3, 4, 5년째의 누적 HBeAg 혈청전환율 49.9%, 69.8%, 73.2%, 78.6%, 89.3%와 누적 HBsAg 소실률 1.9%, 15%, 22.7%, 22.7%, 22.7%는 적극적인 치료를 권할 수 있는 근거가 된다.

바이러스적 치료 반응은 현재 약제 투여 6개월 후에 10 IU/mL 검출 한계를 가진 PCR로 HBV-DNA가 전혀 검출되지 않는 경우로 정의¹⁴⁾하는데 과거에 HBV-DNA 측정을 위해 사용하였던 hybrid capture II system과 branched-DNA (bDNA) hybridization assay (Chiron Diagnostic, Emeryville, CA, USA)의 측정 한계는 각각 0.5 pg/mL (141,500 copies/mL = 28,300 IU/mL)와 400 IU/mL 미만으로 현재 사용하고 있는 COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV test와는 민감도에 차이가 있다. 따라서 연구마다 보고할 당시의 검사법에 따른 측정 한계치가 달랐으므로 일률적으로 비교하기는 불가능하다. 본 연구에서는 HBV-DNA가 전혀 검출되지 않는 바이러스 반응은 21명(44.7%)에서, 400 IU/mL 미만으로 검출되는 바이러스 반응은 37명(78.7%)에서 이루어졌다.

약제에 대한 내성 바이러스의 발현율은 외국에서 더 높게 보고되고 있는데 1년 후에 18%,²⁴⁾ 3년 후에 64%²⁵⁾인 반면에 상대적으로 우리나라에서는 이보다 낮게 보고되고 있어 1년과 2년 후에 각각 10%, 23%이었다.^{17,31)} 본 연구에서는 발현율이 1년째 2.0%, 2년째 8.7%, 3년째 30.8%로 확인되어 약제 투여 기간이 길어질수록 내성률이 증가하는 같은 경향을 나타내었으나, 우리나라의 다른 보고^{17,31)}들과 마찬가지로 외국의 보고^{23,24)}보다 낮았다.

최근 2-17세 소아청소년을 대상으로 한 entecavir에 대한 임상 연구 결과¹³⁾가 발표되었는데 HBV-DNA가 50 IU/mL 미만인면서 HBeAg 혈청 전환이 이루어진 경우가 약물 투여군에서 24.2%, 위약군에서 3.3%로 유의한 차이가 있었고, 약제 내성 발현율도 1년에 0.6%, 2년에 2.6%로 낮았으며, 안전성에도 문제가 없었다. 이 같은 결과는 lamivudine의 내성 바이러스의 높은 발현을 때문에 성인에서는 이미 lamivudine을 만성 B형 간염에 대한 초치료제로서 더 이상 사용하고 있지 않는 진료지침¹⁴⁾을 소아청소년에서도 적용시키는 근거가 되었다.^{12,14)}

소아청소년에서의 만성 B형 간염 치료는 장기간 지속해야 하므로 약제의 부작용 및 내성 발현이 향후 치료에 미칠 영향 등을 반드시 고려해야 하며, 따라서 새로 권고되고 있는 다른 항바이러스제 치료에 대한 국내에서의 많은 연구가 필요하다. 2015년 대한간학회에서 제시한 가이드라인에서는 소아청소년의 만성 B형 간염의 초치료 약제로 entecavir (2세 이상), tenofovir (12세 이상), interferon- α (1세 이상)를 권하고 있다.¹²⁾ 다른 약제에 비해 상대적으로 높은 내성 발현 문제로 lamivudine은 앞으로 만성 B형 간염을 가진 소아청소년에서 극히 일부에서만 사용될 약제이기는 하나, 본 연구 결과는 추후에 이루어지는 다른 연구 결과와의 비교를 위한 기초 자료로 활용될 수 있으리라 여겨진다.

REFERENCES

1. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:1092-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus infection. Geneva: World Health Organization, 2015:10-2.
3. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15 Suppl 6:S13-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Hong SG, Soh JW, Oh JH. Statistical and histological studies on HBsAg in grade-school children. *J Korean Pediatr Soc* 1979;22:433-42.
5. Han JY, Jung TW, Koh DK, Kim JH. A survey for changed control policies of hepatitis B in the Republic of Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:124-34.
[CROSSREF](#)
6. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2014: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-2). Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2015.
7. Kim JH, Seo K, Kim HM. A comparative study for the outcome of perinatal hepatitis B prophylaxis according to the dosages of hepatitis B immunoglobulin. Seoul: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2006.
8. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
[PUBMED](#)
9. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989;9:240-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Laccaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-29.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Korean Association for the Study of the Liver. 2015 Clinical practice guideline: chronic hepatitis B. Seoul: Korean Association for the Study of the Liver, 2015:123-6.
13. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:377-87.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Jang YC, Cho MH, Choe BH. Three years' cumulative therapeutic efficacy and long-term durability of lamivudine in Korean children with chronic hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:197-207.
16. Lee EH, Jang JY, Kim KM. Efficacy of lamivudine therapy for chronic hepatitis B in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:130-6.
17. Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007;48:927-33.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Jung AN, Jung HK, Choi SK, Park CO. The comparison of sequencing method with restriction fragment mass polymorphism method for the detection of HBV YMDD mutants. *Korean J Clin Lab Sci* 2005;37:173-7.
19. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10:288-97.
[PUBMED](#)
20. Yang HI, Park EY, Kim MY. National immunization survey in South Korea, 2013. *Public Health Wkly Rep* 2014;7:449-54.

21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Hong SJ, Park HJ, Chu MA, Choi BS, Choe BH. The rate of conversion from immune-tolerant phase to early immune-clearance phase in children with chronic hepatitis B virus infection. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:41-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Moyes CD, Milne A, Waldon J. Liver function of hepatitis B carriers in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:120-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Hwang SH, Kim JH, Kang JH, Hur JK, Lee KI, Oh JH, et al. Follow-up of children with chronic hepatitis B virus infection. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2004;11:73-80.
[CROSSREF](#)
28. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Yoon JH, Rhee PL, Lee HS, Kim CY. Spontaneous HBeAg clearance rate and its affecting factors inpatients with chronic hepatitis B in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1992;24:1313-9.
30. Sampliner RE. The duration of hepatitis B surface antigenemia. *Arch Intern Med* 1979;139:145-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Hong SJ, Kim YH, Choe BH, Park HJ, Tak WY, Kweon YO. Current role of lamivudine regarding therapeutic response and resistance in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:80-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 만성 B형 간염으로 치료가 필요하였던 소아청소년 중 lamivudine을 투여하면서 전향적으로 관찰한 자료를 검토하여 약제에 대한 치료 효과를 파악하고자 하였다.

방법: 2003년 6월 1일부터 2015년 10월 30일까지 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과를 방문하여 만성 B형 간염의 첫 치료로 lamivudine (3 mg/kg, 최대 100 mg)을 3개월 이상 투여한 55명을 대상으로 하였다. 약제 투여 후 1개월, 3개월째, 이후는 매 3개월마다 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus [HBV]) 표지자, HBV-DNA, 간기능을 추적하였다. 치료 중단은 alanine aminotransferase (ALT) 정상, HBeAg 음성 및 anti-HBe 양성 결과가 처음 발견된 시기로부터 12개월 후로 정하였다.

결과: 연구군은 남자가 31명(56.4%), 여자가 24명(43.6%)이었고, 약제의 첫 투여 연령은 평균 8.1세, 투여기간은 평균 23.4개월이었다. ALT 정상화는 98.2% (54/55), HBeAg 양성에서 anti-HBe 양성으로의 혈청 전환은 70.6% (36/51), HBsAg 소실은 10.9% (6/55)에서 이루어졌는데 모두 7세 미만 연령이었다. 약제 투여 6개월 시 HBV-DNA <2,000 IU/mL 바이러스 반응은 78.7% (37/47)이었고, 약제 중단 12개월 후에도 바이러스 반응이 유지되는 경우는 87.2% (34/39)이었다. Lamivudine 약제 내성이 발현된 경우는 16.4% (9/55)이었다.

결론: 만성 B형 간염을 가진 국내 소아청소년에 대한 lamivudine의 치료 효과는 유사한 외국 연구 결과에 비해 더 우수하였다. 새로 권고되고 있는 다른 항바이러스제 치료에 대한 국내에서의 지속적인 연구도 필요할 것으로 판단된다.