

<논평 (Editorial) >

만성 B형간염 치료에서 바이러스 반응률에 대한 예측인자

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 소화기병연구소², 간경변증임상연구센터³

이종민¹ · 안상훈¹⁻³

Predictors for virologic response in management of chronic hepatitis B

Jung Min Lee, M.D.¹, Sang Hoon Ahn, M.D.¹⁻³

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine;
³Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea

B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 만성 간질환의 주요 원인으로 2007년도 통계에 의하면 우리나라 인구의 3.7%가 감염되어 있다.¹ 만성 B형간염이 지속되면 간경변증 및 간세포암으로 진행될 확률이 높아지게 되어 HBV 증식 억제는 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 라미부딘(lamivudine, LAM) 및 아데포비어(adefovir, ADV)에 이어서 소개된 엔테카비어(entecavir, ETV)는 강력한 항바이러스 효과를 가지고 있고 내성 균주의 발현도 매우 낮다. Tenney 등에 의하면 초치료 환자에서 300 copies/mL를 기준으로 바이러스 반응률이 치료 1년째 81%였고 치료 5년째는 93%로 증가하였다.^{2,3} 특히 내성 균주의 발현이 치료 5년째 1.2%로 매우 낮은 상태로 유지되었으며 또한 바이러스 돌파 현상도 0.8%로 낮게 보고되었다. 이

는 ETV 내성이 생기려면 L180M+M204V/I 변이 발생 후 rtT184A/C/I/G/S/M/L, rtS202C/I/G, 그리고 rtM250I/V 중 추가적인 변이 하나 이상이 필요하기 때문이며 내성 발생을 위한 유전자 장벽이 높다고 설명된다.⁴ 이런 우수한 치료 효과로 인해서 2009년에 개정된 미국간학회 지침에서는 테노포비어(tenofovir, TDF)와 함께 ETV가 1차 약제로 권장되었으며,⁵ 아직 TDF 처방이 불가능한 우리나라에서는 ETV가 초치료의 주요 약제로 자리잡고 있다.

위에 기술한 바와 같이 해외에서는 ETV에 대한 장기 연구를 포함해 다양한 연구들이 발표되고 있는 반면에 국내 성적은 초록 외에는 아직 발표된 바가 적다. 따라서 명 등이 보고한 ‘만성 B형 간염 환자에 대한 초치료제로서 엔테카비어의 치료 효과와 그 예측인자’는 우리나라의 ETV 치료 성적

Key words: Chronic hepatitis B; Predictor; Entecavir; Hepatitis B surface antigen

◇ Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; LAM, lamivudine, LAM; ADV, adefovir; ETV, entecavir; TDF, tenofovir; LdT, telbivudine; peginterferon, Peg-IFN; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under receiver operating characteristic curve; IQR, interquartile range; TE, transient elastography

◇ Corresponding author: Sang Hoon Ahn, E-mail: ahnsh@yuhs.ac; Phone: (02) 2228-1930; Fax: (02) 393-6884
주소: 서울시 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우)120-752

* All authors disclose no conflicts.

을 정리한 중요한 자료이다.⁶ 본 연구에서 바이러스 반응률은 치료 48주에 87.4%이고 일차 치료 실패나 바이러스 돌과 현상은 나타나지 않아 이전 해외에서 보고된 성적과 유사하다.⁶ 또한 바이러스 반응을 예측하는 독립인자로 기저 HBeAg 음성, 상승된 혈중 ALT 수치, 7 log copies/mL 미만의 낮은 혈중 HBV DNA 수치를 제시하였는데 이 역시 기존의 논문들과 유사한 결과로 우리나라 환자에서 ETV 투여 결과가 외국과 크게 다르지 않았다.

한 가지 주목해야 할 점은, 최근 많은 연구에서 치료 전 변수 외에 치료 중 변수를 이용하여 치료 반응의 평가를 시도한다는 것이다. Keefe 등은 Roadmap 이론을 제시하면서 항바이러스 치료 초기에 치료 반응을 평가하여 일차 치료 실패 또는 간질환 진행의 호전 혹은 악화를 예측하였다.⁷ 이는 치료 실패가 예상될 때 가능하면 조기에 대처를 하는 것이 치료 성적에 영향을 미친다는 점과 개개인마다 치료 반응이 다를 수 있으므로 개인 맞춤형 치료를 시도하고자 하는 배경을 가지고 있다. 우리나라에 조만간 시판될 텔비부딘(telbivudine, LdT)의 GLOBE 연구에서도 24주째의 혈중 HBV DNA를 기준으로 추후 치료 반응을 잘 예측할 수 있었다.⁸

만성 B형간염 치료에 대한 치료 반응을 예측하는 연구는 국내 및 아시아에서도 많이 진행되고 있

다(Table 1). 홍콩에서 LAM을 이용한 5년의 장기 연구에서 74명 중 완전 반응(혈중 HBV DNA<400 IU/mL, HBeAg 혈청전환, 정상 ALT 수치, YMDD(-))을 나타낸 17명을 분석하였다.⁹ 이에 의하면, 예측 인자로는 혈중 HBV DNA 2000 IU/mL, 800 IU/mL 값이 치료 4주 및 16주에서 가장 좋은 경계를 나타냈으며 AUC가 각각 0.89, 0.94로 우수한 것으로 드러나서 치료 4주째에 2,000 IU/mL 미만의 혈중 HBV DNA에 도달한 환자는 이후 LAM을 계속 투여하여도 장기 치료 성적이 우수할 것이라고 하였다. 또한 치료 반응 자체 외에도 LAM의 치료 지속 또는 중단 후 치료 반응의 유지를 예측하는 연구도 최근 국내에서 다기관 연구로 보고하였다.¹⁰ 178명 환자 중 138명(77.5%)에서 바이러스 반응률이 유지되었고, 다변량 분석에서 40세 이하 그리고 HBeAg 소실 혹은 혈청전환 후 최소한 12개월 이상의 추가 치료가 바이러스 반응률에 관계된 독립인자였다. ETV에 대한 국내 보고 중 Shim 등은 LAM 내성 환자에서 LAM/ADV 복합 내성을 가지고 있는 환자가 LAM 단독 내성을 가지고 있는 환자보다 치료 반응이 좋지 않다고 보고하였다.¹¹ 즉, LAM 단독 내성 환자에서는 ETV 구조치료 48주째 HBV DNA 값이 4.86 log copies/mL이 감소한 반면에 LAM/ADV 내성 환자에서는 2.96 log copies/mL만 감소하여 차이가 있었고($p=0.006$)

Table 1. Selected articles from Asia on prediction of virologic response using baseline characteristics and early on-treatment response factors

Author (ref.)	Antiviral therapy	Factor	Clinical results
Yuen et al ⁹	LAM	On-treatment HBV DNA at week 4	Therapy with LAM can be continued if HBV DNA <2,000 IU/mL at week 4.
Lee et al ¹⁰	LAM	HBeAg seroconversion	Additional therapy after HBeAg seroconversion enabled SVR.
Shin et al ¹⁴	ADV	On-treatment HBV DNA at week 24	On-treatment response at week 24 is useful for choosing continuance of ADV therapy.
Lee et al ¹⁵	ADV vs. ETV	On-treatment HBV DNA at month 3 or 6	On-treatment HBV DNA at month 3 or 6 both predict virologic response.
Shim et al ¹¹	ETV	Baseline resistance	ETV is less effective in patients with resistance to LAM/ADV than LAM alone

LAM, lamivudine; ADV, adefovir; ETV, entecavir; SVR, sustained virologic response.

또한 LAM/ADV 복합 내성 환자의 치료 12주 결과를 바탕으로 치료 48주 시점의 혈중 HBV DNA 수치가 차이가 있다는 결과를 제시하며 이런 복합 내성 환자를 ETV로 구조치료할 시에는 치료 12주째에 치료 지속 여부에 대한 결정을 내려야 한다고 하였다. 하지만 본 연구 결과는 단기 성적이고 최근에는 내성 발생의 우려로 ETV 단독 구조요법이 선호되지 않아 향후 임상 적용에는 한계가 있다.

한편, 페그인터페론(peginterferon, Peg-IFN)을 사용한 연구에서도 치료 중 반응을 이용하여 치료 결과를 예측하는 연구가 활발히 진행되고 있는데 특히, 정량적 HBsAg의 분석이 가능해짐으로써 이를 도입한 연구가 많이 보고되었다(Table 2). Peg-IFN을 투여하는 만성 B형간염 환자에서 24주째에 혈중 HBsAg 정량이 1 log IU/mL 이상 감소하면 지속성 바이러스 반응률을 예측하는 확률이 매우 높으며 양성예측도 및 음성예측도는 각각 97%, 92%에 이른다.¹² 비슷하게 Brunetto 등도 치료 중 HBsAg 정량의 1 log IU/mL 이상 감소는 치료 후 3년째에 HBsAg의 지속적 소실과 관련되어 있음을 제시하였다.¹³ 위의 연구들을 종합하면, 치료 반응은 예측될 수 있으며 효과적인 항바이러스 치료를 위해 임상에서 매우 중요하고 치료 전 기저 수치 및 치료 중 변수 모두 중요한 예측인자로 제시

되었다. 따라서 치료 중 반응을 고려하여 이미 제시된 Keeffe 등의 Roadmap 이론에 치료 전 수치를 포함한 새로운 Roadmap 개념이 제시되고 이의 우수성이 검증될 수 있으면 향후 개인별 맞춤형 치료 방침을 결정하는 데 훌륭한 이정표의 역할을 할 수 있을 것이다. 추가로 경구용 항바이러스제를 투여하는 환자에서는 치료 기간이 확실히 정립되어 있지 않고 치료 종결에 대한 지표가 불만족스러운데, 이는 바이러스 반응이 있는 환자에서 HBV DNA가 검출되지 않아 더 이상의 유용한 정보를 제공하지 못하기 때문이다. 이런 환자에서 치료 종료를 결정지을 수 있는 예측인자도 매우 중요하며 정량적 HBsAg과 좀더 예민한 혈중 HBV DNA 검사법은 치료 종결 지표에 대한 근거를 추가로 제공할 수 있을 것이다.

본 연구에서 아쉬운 점은 치료 반응 예측에 대한 새로운 시도가 없었고 최근 언급되고 있는 치료 중 변수에 대한 분석이 없었다는 점이다. 또한 저자들이 지적한 바와 같이 혈중 HBV DNA 검출한계가 2,000 copies/mL 이상으로 여러 치료 가이드라인에서 제시되고 있는 real-time PCR 수준에 이르지 못한다는 점과 내성 발생률에 대한 분석이 없다는 점도 들 수 있다. 따라서 향후에는 항바이러스제 치료 반응 평가에 대한 시점 및 검사 방법의 예민

Table 2. Selected articles on prediction of virologic response using quantitative HBsAg titer

Author (ref)	Antiviral therapy	Factor	Clinical results
Kohmoto et al ¹⁶	LAM	Baseline qHBsAg	qHBsAg is useful for early detecting drug resistant strains
Chan et al ¹⁷	Peg-IFN+LAM	Baseline qHBsAg	Low baseline qHBsAg can predict SVR
Wiegand et al ¹⁸	FAM±LAM	On-treatment qHBsAg	HBsAg clearance is associated with 2 log drop below 100 IU/ml
Moucari et al ¹²	Peg-IFN	On-treatment qHBsAg	qHBsAg may be clinically useful to optimize PEG-IFN therapy
Brunetto et al ¹³	Peg-IFN±LAM vs. LAM	On-treatment qHBsAg	Sustained HBsAg clearance was predicted with qHBsAg<10 IU/ml at week 48 and 1 log decline
Lau et al ¹⁹	Peg-IFN±LAM	On-treatment qHBsAg	In patients with HBeAg seroconversion, qHBsAg reduction at weeks 12, 24 and 48 were higher

LAM, lamivudine; Peg-IFN, pegylated interferon; FAM, famciclovir; qHBsAg, quantitative HBsAg titer.

도 등을 고려한 추가 연구가 요구된다.

요컨대, 우리나라 만성 B형간염 환자에서 대표적인 약제인 ETV 초치료의 효능 및 예측인자에 대해 정리한 본 연구는 국내 자료로서의 가치가 크다. 하지만 장기적 추적관찰을 위한 대규모 다기관 국내 ETV 치료 코호트 연구가 필요하고 이를 기반으로 한 새로운 치료 전 및 치료 중 치료 반응 예측인자 분석이 요구된다.

색인단어: 만성 B형간염, 예측인자, 엔테카비어, B형간염 표면항원

참고문헌

1. The fourth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES III). Health examination. Korean Centers for Disease Control and Prevention 2008:70-71.
2. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
3. Chang T, Lai C, Yoon SK, Lee S, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
4. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574-1585.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36.
6. Myung H-J, Jeong S-H, Kim J-W, Kim H-S, Jang J-H, Lee DH, et al. Efficacy and predictors of the virologic response to entecavir therapy in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B. *Kor J Hepatol* 2010;16:57-65.
7. 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.
8. 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.
9. Yuen M, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai C.

- Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007;46:1695-1703.
10. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415-421.
11. Shim JH, Suh DJ, Kim KM, Lim Y, Lee HC, Chung Y, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009;50:1064-1071.
12. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
13. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:1141-1150.
14. Shin JW, Park NH, Jung SW, Park BR, Kim CJ, Du Jeong I, et al. Clinical usefulness of sequential hepatitis B virus DNA measurement (the roadmap concept) during adefovir treatment in lamivudine-resistant patients. *Antivir Ther* 2009;14:181-186.
15. Lee JM, Kim HJ, Park JY, Lee CK, Kim DY, Kim JK, et al. Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir. *Antivir Ther* 2009;14:705-712.
16. Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, Habu D, Takeda T, Kawada N, et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005;75:235-239.
17. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 1462-1468.
18. Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, Heidrich B, Rosenau J, Michel G, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative HBsAg or HBV DNA levels. *Antivir Ther* 2008;13:547-554.
19. Lau G, Marcellin P, Brunetto M, Piratvisuth T, Kapprell H, Button P, et al. On-treatment HBsAg decline during peginterferon alfa-2a (40KD) ± lamivudine in patients with HBeAg-positive CHB as a potential predictor of durable off-treatment response. *Hepatology* 2008;48:714A.