

<논평 (Editorial) >

## 만성 B형간염 환자에서 클레부딘 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 관 식

### Clevudine therapy in patients with chronic hepatitis B

Kwan Sik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

만성 B형간염은 상당기간 동안의 예방접종 결과로 현재 15세 이하에서는 유병률이 현저히 낮지만 아직까지 국내에서 만성 간질환의 가장 많은 원인이고 이로 인한 간경변 및 간암의 발생으로 많은 환자들이 고통받고 있다.

현재 사용 가능한 B형간염바이러스(HBV)에 대한 항바이러스제를 국내 보험급여를 기준으로 일차 치료제와 이차 치료제로 분류하면 ① 일차 치료제는 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 엔테카비어(0.5 mg), 클레부딘 ② 이차 치료제는 아데포비어와 엔테카비어(1.0 mg)로 나눌 수 있다. 국내 보험급여에서 이차 치료제의 의미는 일차 치료제 사용 후 내성이 발생한 경우에 사용할 수 있는 약제인데 이는 단순히 보험급여에 따른 분류이고, 학문적으로 아데포비어는 상대적으로 내성 발생이 적어서 일차 치료제로서도 권장되고 있다. 인터페론과 페그인터페론은 일차 치료제와 이차 치료제 구분없이 사용할 수 있고, 텔비부딘은 국내에서 아직 보험급여를 받지 못하는 상태이다. 이외에

도 아직 국내에서는 B형간염 치료제로 사용허가를 받지 못했지만 미국과 유럽 등지에서는 이미 사용하고 있는 테노포비어가 있다.

2007년 대한간학회는 만성 B형간염 치료 가이드라인을 개정하여 발표하였는데, 일차 치료제로서 인터페론 알파, 페그인터페론 알파, 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 중 하나를 사용할 수 있다고 기술하였고, 테노포비어 및 엠트리시타빈에 대해서도 소개하였다.<sup>1</sup> 2008년 아시아 태평양간학회 가이드라인은 대한간학회와 거의 동일한데, 클레부딘이 빠지고 싸이모신 알파가 추가되었다. 이는 모든 약제에 대한 정보를 제공하고 사용 가능성을 열어두어 환자의 상황에 따라 약제를 선택할 수 있게 하고자 하는 의미가 있다. 2007년 미국간학회 가이드라인에서는 내성 발생률이 낮은 페그인터페론 알파, 아데포비어 및 엔테카비어만을 일차 약제로 권유하였고,<sup>2</sup> 2009년 유럽간학회도 같은 개념으로 페그인터페론 알파, 테노포비어 및 엔테카비어를 일차 약제로 권유하였다.<sup>3</sup>

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

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; HBV, hepatitis B virus

◇ Corresponding author: Kwan Sik Lee, E-mail: leeks519@yuhs.ac; Phone: 02) 2019-3314; Fax: 02) 3463-3882

주소: 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 강남세브란스병원 내과 (우) 135-720

경구용 항바이러스제들을 구조 형태로 다시 분류하면 ① L-nucleoside인 라미부딘, 클레부딘 및 텔비부딘, ② Acyclic D-nucleotide인 아데포비어와 테노포비어, ③ Cyclopentane인 엔테카비어로 나눌 수 있고 같은 계열의 각각의 약제는 상호 교차내성이 있다.

클레부딘은 국내에서 개발된 L-nucleoside 계열의 약제로서 공식적인 발표를 참고하면, 1년 투여 후 혈청 HBV DNA의 중합효소반응(PCR) 음성률이 B형간염 e 항원(HBeAg) 양성군에서 82%, HBeAg 음성군에서 100%이고, 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT) 수치의 정상화율은 HBeAg 양성군에서 89%, HBeAg 음성군에서 100%로서 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있으며, 약제 중단 후에도 항바이러스 효과가 장기간 지속되는 특별한 장점을 갖고 있다. HBeAg 혈청전환율은 1년에 16% 정도를 보이고 있다. 그러나 다른 항바이러스제가 이미 2~3년 이상 장기투여 결과를 보고하였고 여러 기관에서 다양하게 보고한 것에 비해, 클레부딘은 현재까지 1년 결과만을 보고하고 있고, 아직 장기투여 시의 항바이러스 효과, HBeAg 음전율, 내성 발생률 및 부작용 등에 관한 충분한 결과를 제시하지 못하고 있다. 특히 내성 발생률이나 부작용에 대해서는 최소한 2년 정도의 결과가 제시되어야 전체적인 경향을 알 수 있는데, 아직 발표되지 않아 아쉬운 상황이다. 이러한 이유로 현재 클레부딘은 미국, 유럽, 아시아태평양간학회 가이드라인에서는 우선 권장 약제에서 제외되어 있다.

클레부딘의 항바이러스 효과에 대해서는 어느 정도 알려져 있으나, 내성 발생률과 부작용에 대해서는 자료 부족으로 인해 현재 논란이 되고 있는 상황이다. 2009년 대한간학회 춘계학술대회 발표를 포함하여 현재까지 보고된 내성 발생률은 48주에 약 1.3~7.5%, 72~96주에 약 1.6~14.5% 정도인데,<sup>4-9</sup> 각 기관 발표마다 차이가 많다. 따라서 병력상 명백한 초치료 환자만을 대상으로 보다 많은 수의 환자를 장기간 치료한 자료들의 축적이 필요한 실정이다. 이번 호에 발표된 이 등의 연구에서는 다기관에서 비교적 많은 수의 환자를 대상으로

분석하였는데, 초치료 환자 중 12개월까지 추적 관찰된 환자에서 약 10%의 비교적 높은 내성 발생률을 보고하였고, 이는 기존의 발표보다 높은 결과이다.<sup>10</sup> 일부 환자들 중에는 자신이 어떤 치료를 했는지 잘 모르는 경우가 있고, 약제의 실제 모양을 보여준 후에야 겨우 인지하는 경우도 있으므로 정말 초치료인지 정확한 병력 확인이 필요하다. 한 예로 48주 내성 발생률을 14.7%로 초록에 발표하였다가 실제 발표에서는 3.3%로 수정한 경우가 있었는데,<sup>11</sup> 이는 이전에 라미부딘을 사용한 병력이 있는 경우를 포함했기 때문인 것으로 추정되었다.

클레부딘은 라미부딘과 같은 계열의 항바이러스제이므로 상호 교차내성이 있다. 따라서 라미부딘을 사용한 경험이 있는 환자에서는 당연히 초치료 경우보다 클레부딘에 대한 내성이 많이 발생할 것이고, 라미부딘을 중단하고 일정기간 후에 클레부딘을 투여한다 하더라도 클레부딘에 대한 내성 발생률이 높을 것으로 추정하는데, 실제 이 등의 연구에서도 라미부딘 평균 사용기간이 18.8±14.9개월, 라미부딘 사용중단기간이 26.2±21.4개월이었던 환자들에서 클레부딘으로 변경, 투여한 후 12개월에 45.5%의 환자에서 바이러스 돌과현상이 관찰되었다.<sup>10</sup> 또한 클레부딘 치료 전 라미부딘 내성 검사에서 음성이었던 환자들도 투여 12개월에 23.3%에서 바이러스 돌과현상이 발생하였다. 따라서 라미부딘을 사용한 경험이 있는 경우에 같은 계열로의 약제변경은 신중하게 생각할 필요가 있다. 이 등의 논문<sup>10</sup> 내용에 구체적으로 구분하여 기술하지는 않았으나 라미부딘 사용기간이 6개월 미만인 경우에는 클레부딘에 대한 내성이 발생하지 않았다고 한다. 이는 라미부딘 경험자에서 텔비부딘으로 변경한 경우, 6개월 미만 사용자에서는 텔비부딘에 대한 내성이 발생하지 않았으나 6개월 이상 사용자에서는 내성이 발생했던 보고와<sup>12</sup> 유사한 결과이다.

또한 클레부딘의 부작용으로 최근 논란이 되고 있는 근병증(myopathy)이 발생할 수 있는데, 공식적인 보고는 1% 미만이지만, 2009년 대한간학회 춘계학술대회에서 각 기관별 초록발표에서는 1.2~

10.9%까지 다양하고,<sup>5,7,8,13,14</sup> 실제 포스터발표에서는 초록발표를 수정해서 더 높은 발생률을 보고한 경우도 있었다. 이 등의 연구에서는 2.9%의 근병증 발생률을 보고하였는데, 이렇게 다양한 결과가 발표되는 이유는 근병증의 정의가 명확치 않기 때문인 것으로 생각된다. 근병증은 근육 관련 증상이 뚜렷하고 최소한 3배 이상의 혈청 크레아틴인산활성효소(creatine phosphokinase, CPK)치가 상승함으로써 진단할 수 있는데, 명확치 않은 주관적인 임상증상, 일시적인 혈청 CPK치 상승 등으로는 근병증을 진단할 수 없다.

실제로 근육 관련 증상이 없고 혈청 CPK치만 상승된 경우가 있는데 운동만으로도 이런 상황이 유발될 수 있으므로 클레부딘 이외의 다른 원인을 찾아보고 경과관찰을 하는 것이 좋겠다. 반대로 근육 관련 증상이 있고 혈청 CPK치가 정상인 경우는 증상이 단순 무력감인지 근육 관련 증상인지를 정확히 파악하는 것이 중요하다. 추후 근병증의 정의를 확립한 후, 다수의 환자를 대상으로 장기간 치료 후 발생률을 보고하는 것이 바람직하다. 또한 근병증은 약제 중단 후 2~4개월이면 호전되는 가역적인 부작용으로 알려져 있으나 근병증 발생 후에도 인지하지 못하고 계속 사용하는 경우에는 회복이 지연될 수 있으므로, 클레부딘 투여 시 근병증에 대한 가이드라인을 만들어 적절히 대처해야 할 것이다.

결론적으로 클레부딘은 강하고 지속적인 항바이러스 효과로 가능성이 있는 항바이러스제이지만 아직까지 내성 발생률이나 근병증과 같은 부작용에 대한 자료가 충분치 않으므로 다수의 환자를 대상으로 이에 대한 장기적이며 정확하고 광범위한 연구가 필요하다. 이 등의 연구는<sup>10</sup> 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 클레부딘의 내성 발생률과 부작용에 대한 자료를 제시하였는데, 특히 라미부딘 사용 경험자에서의 높은 내성 발생률을 보고함으로써 가능하면 같은 계열로의 약제변경은 지양해야 함을 다시 한 번 일깨워 주었다.

**색인단어:** B형간염, 클레부딘, 내성 발생률, 근병증

## 참고문헌

1. Lee KS, Kim DJ. Guideline committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. Korean J Hepatol 2007;13:447-488.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242.
4. Nam KW, Kim SH, Lee BS, Lee HY, Lee TH, Kang YW, et al. Efficacy of initial treatment with clevudine in naive chronic hepatitis B patients living in Daejeon and Chungcheong Province in South Korea: retrospective multicenter trials [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S39.
5. Lee HW, Kim HJ, Kim KA, Lee JS, Paik EK, Kim KS, et al. The comparison of 72 weeks treatment efficacy between entecavir and clevudine in treatment-naive patients with chronic hepatitis B [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S150.
6. Noh DY, Lim SR, Cho JH, Chung HK, Lee KR, Kim HI, et al. Antiviral efficacy of 48 weeks clevudine for 48 weeks in chronic hepatitis B infected patients [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S184.
7. Kim BK, Kwon SY, Choi WH, Koh SY, Lee CH, Oh JY. Antiviral efficacy and safety of long-term clevudine therapy in patients with chronic hepatitis B - with special reference to viral breakthrough and muscle-related symptom [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S191.
8. Lee CM, Min HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Chung WT, et al. Efficacy of clevudine in naive patients with chronic hepatitis B virus [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S198.
9. Lee SH, Lee HC, Kim YK, Choi EJ, Chang KA, Eun JY, et al. Rates of viral breakthrough and mutation during clevudine therapy in patients with chronic hepatitis B [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S201.
10. Lee HJ, Eun JR, Lee CH, Hwang JS, Suh JI, Kim BS, et al. Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naive and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases. Korean J Hepatol 2009;15:179-192.
11. Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Comparison between clevudine and entecavir treatment for antiviral naive patients with chronic hepatitis B [Abstract]. Hepatol Int 2009;3:42.
12. Safadi R, Xie Q, Chen YG, Yin YK, Wei L, Hwang SG, et al. The efficacy of switching to telbivudine(LdT) in chronic hepatitis B(CHB) patients previously treated with lamivudine(LAM) [Abstract]. Hepatol Int 2009;3:125-126.
13. Cho MS, Kim JH, Lee SY, Han WJ, Kwon OS, Kim YS, et al. Myopathy caused by long-term clevudine therapy in chronic hepatitis B [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S145.
14. Chang JH, Myung HJ, Kim HS, Chung SH, Kim JW, Hwang JH, et al. Antiviral response and its predictors of clevudine for treatment-naive chronic hepatitis B [Abstract]. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 3):S204.