

HBsAg 양성 만성 B형 간염 치료에서 Peginterferon Alpha-2a와 Lamivudine의 단독 또는 병합 치료 효과

(Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBsAg-positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695)

요약: 현재 우리나라를 포함한 아시아, 유럽, 미국에서 만성 B형 간염 치료로 합의한 가이드라인 약제는 라미부딘, 아데포비어와 기존 인터페론 제제이다. 라미부딘과 아데포비어는 B형 간염 바이러스 증식을 억제하여 간 기능과 간 조직 소견을 호전시키지만 HBsAg 혈청전환율은 만족스럽지 못하다. 또한 이들 항바이러스제제들은 장기간 사용하면 약제에 저항성을 나타내는 바이러스 출현이 문제가 되고 있다. 기존의 인터페론 제제는 일주일에 3회 주사를 맞아야 하고 체내 약물 농도가 충분히 일정하게 유지되지 못하는 단점이 있었는데 40 kD의 polyethylene glycol 분자를 interferon alpha-2a에 부착하여 체내 반감기를 늘린 pegylated interferon (PEG IFN) alpha-2a 제제는 주 1회 투여가 가능해졌으며 2005년 만성 B형 간염의 치료제로 FDA 승인을 받았다. PEG IFN alpha-2a는 기존 인터페론 제제와 마찬가지로 면역조절 작용과 항바이러스 작용이 있으며 개선된 약동학 특성으로 인해 C형 간염 치료에서 기존 인터페론보다 향상된 치료성적이 보고되어 B형 간염에서도 기존 인터페론 제제보다 나은 치료 성적을 보일 수 있는지가 의문이었다.

B형 간염 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 PEG IFN alpha-2a는 기존 인터페론보다 나은 치료성적을 보여주었다.¹ 이와 같은 결과에 근거하여 이 연구는 HBsAg 양성 만성 B형 간염의 환자에서 PEG IFN alpha-2a 단독 치료, PEG IFN alpha-2a와 라미부딘 병합치료, 라미부딘 단독치료의 성적을 비교하기 위해 다기관, 무작위 부분이중맹검 제3상 임상연구로 시행되었다.² 총 814명의 HBsAg 양성 만성 B형 간염 환자를 대상으로 PEG IFN alpha-2a 180µg/once a week 단독치료(n=271), PEG IFN+라미부딘 병합치료(n=271), 라미부딘 100 mg/day 단독치료(n=272)를 48주간 시행하였으며 투약 종료 후 24주간 추적 관찰하였다. 치료 효과의 주된 판정기준은 투약 종료 후 24주 시점에서 HBsAg의 혈청전환율과 HBV-DNA가 10⁵ copies/mL 이하로 억제되는 것으로 하였다.

PEG IFN 단독, PEG IFN+라미부딘, 라미부딘 단독군에서 아시아계가 차지하는 비율은 각각 87%, 87%, 85%로 아시아계가 대부분이었으며 평균 연령은 각각 32.5, 31.7, 31.6

세였다. 평균 ALT치는 114.6, 114.9, 102.3 IU/L였으며 HBV-DNA 양은 각각 9.9 log₁₀, 10.1 log₁₀, 10.1 log₁₀ copies/mL였다. HBV genotype은 세 군 모두 C 또는 B형이 대부분을 차지하였다.

대상환자의 투약 종료시점(48주째)에서 PEG IFN 단독, PEG IFN+라미부딘, 라미부딘 단독군의 HBsAg 혈청전환율은 각각 27%, 24%, 20%로 나타났고, HBV-DNA 음전율(<10⁵ copies/mL)은 각각 52%, 86%, 62%였으며 ALT 정상화율은 각각 39%, 46%, 62%, HBV DNA 감소 정도는 각각 -4.5 log₁₀, -7.2 log₁₀, -5.8 log₁₀로 나타나 PEG IFN에 라미부딘을 추가하였을 때 바이러스 억제에 이점이 있었다. 그러나 투약 종료 후 24주째 즉, 72주 시점에서 평가한 반응 결과를 보면 PEG IFN 단독, PEG IFN+라미부딘, 라미부딘 단독군의 HBsAg 혈청전환율은 각각 32%, 27%, 19%, HBV-DNA 음전율(<10⁵ copies/mL)은 각각 32%, 34%, 22%였으며 ALT 정상화율은 각각 41%, 39%, 28%, HBV DNA 감소 정도는 각각 -2.4 log₁₀, -2.7 log₁₀, -1.9 log₁₀로 나타나 세 가지 치료방법 중 가장 효과적인 치료법은 PEG IFN 단독치료였으며 PEG IFN에 라미부딘을 추가하는 병합치료는 추가 이득이 없었다.

HBsAg 혈청전환은 PEG IFN 단독 또는 병합치료군에서 72주째에 3% 관찰되었으며 라미부딘 단독 투여군에서는 전혀 관찰되지 않았다. 조직 호전은 치료방법과 관계없이 비슷하게 관찰되었으며 HBsAg 혈청전환 여부, 바이러스 또는 생화학 치료반응과 밀접한 관계가 있었다. 48주째의 YMDD 변이형 출현은 라미부딘 단독투여군에서 27%, PEG IFN과 라미부딘 병합치료군에서 4%로 나타나 라미부딘 단독 투여군에서 의미 있게 많이 발생하였다(p<0.001). 안전성을 살펴보면 PEG IFN 단독, PEG IFN+라미부딘, 라미부딘 단독군의 중도탈락률은 각각 3%, 4%, 1%로 낮았으며 중대한 이상반응은 각각 4%, 6%, 2%로 나타났고 치료와 관련해 사망한 예는 없었다. PEG IFN을 투여했던 군에서 가장 흔한 이상반응은 발열, 피로감, 두통, 근육통 등이었고 우울증은 5% 정도에서 관찰되었으며 중성구와 혈소판 감소가 가장 흔한 검사실 이상 소견으로 PEG IFN 투여군의 절반 정도에서 용량 조절이 필요하였다.

해설: 현재까지 만성 B형 간염 치료제로 FDA 승인을 받은 약물로는 nucleoside 또는 nucleotide analog인 lamivudine (Zeffix), adefovir (Hepsera), entecavir (Baraclude)가 있으며 인터페론 제제로 interferon alpha-2b, pegylated interferon alpha-2a (Pegasys)가 있다. 항바이러스제들은 경구 투여가 가능하고 부작용이 적은 장점이 있으나 대부분 1년 이상 장기 투여해야 하는 문제점과 투약기간이 길어지면서 저항성 바이러스의 출현율이 증가하는 점이 문제가 되고 있다. 인터페론 제제는 주사를 맞아야 하고 상당한 부작용을 감수해야 하는 단점이 있으나 치료기간이 한정되어 있고 상당수 환자에서 치료 종료 후 반응이 유지되는 장점이 있으며 일주일에 한 번만 맞으면 되는 PEG IFN 등장으로 인해 그 효용성이 다시 한 번 주목받고 있다.

이번 연구에서 HBeAg 양성 만성 B형 간염 환자에서의 48주간 PEG IFN 치료는 라미부딘 치료보다 우수한 HBeAg 혈청전환율을 보였다(32% vs. 19%). HBeAg 혈청전환은 B형 간염 치료의 주요 치료목표로서 혈청전환이 이루어진 경우에 장기 예후와 생존율 향상이 잘 알려져 있다.³ PEG IFN도 기존의 인터페론과 유사하게⁴ 치료 중 ALT의 상승이 관찰되었던 환자에서 HBeAg 혈청전환이 많이 일어났다. HBV genotype에 따라서 항바이러스 치료반응이 다르게 나타나는 보고들이 많이 있으며 뉴클레오사이드 아날로그의 경우엔 genotype에 따라 반응률은 크게 차이가 없으나⁵ 기존 인터페론의 경우엔 genotype A가 D보다 반응이 좋고 genotype B가 C보다 반응이 좋았다.⁶ 이번 연구에서는 HBeAg 혈청전환율은 genotype에 따른 차이가 없었다. 그러나 최근 PEG IFN alpha-2b를 이용한 연구에서는 genotype A에서 혈청전환율이 더 높게 나타났다.⁷ HBV DNA 억제정도는 HBeAg 혈청전환과 밀접한 관계가 있으나 이번 연구에서 48주째에 바이러스 억제정도는 라미부딘 단독 치료군이 PEG IFN 단독투여군보다 우수함에도 불구하고 HBeAg 혈청전환율은 PEG IFN 치료군이 더 높았다는 사실은 PEG IFN의 면역조절기능이 HBeAg 혈청전환에 기여하였기 때문일 것이다. 48주째의 YMDD 변이형 출현은 PEG IFN과 라미부딘 병합치료군에서 라미부딘 단독투여군보다 현저하게 적게 관찰되었는데 이는 병합치료군에서 HBV DNA 억제정도가 더 컸기 때문으로 생각한다. 이번 연구에서 PEG IFN과 라미부딘 병합치료는 PEG IFN 단독치료에 비해 치료효능에 큰 차이를 보이지 않았는데 이런 결과는 HBeAg 음성 만성 B형 간염의 치료에서도 마찬가지로 관찰되었다.⁸ 그러나 아직 PEG IFN과 다른 항바이러스제제의 병합요법 또는 순차 치료의 효용성을 완전히 부정할 수 있는 것은 아니며 좀 더 많은 연구결과가 필요하다.

결론으로, PEG IFN alpha-2a의 48주 단독치료는 라미부딘

보다 우수한 항바이러스 효과와 HBeAg 혈청전환 효과를 보였으며 소수의 환자이기는 하지만 HBsAg 혈청전환을 유발하였다. 따라서 PEG IFN은 HBeAg 양성 만성 B형 간염 치료의 일차 치료약제로 사용할 수 있음을 제시해 주는 중요한 연구 결과로 생각한다. 그러나 뉴클레오사이드(타)이드 아날로그 치료제의 경우 치료기간에 비례하여 HBeAg 혈청전환율이 증가하는 사실과 PEG IFN 치료에서 감수해야 하는 이상반응을 고려할 때 PEG IFN 1년 치료에서 얻을 수 있는 약 10%의 추가적인 HBeAg 혈청전환과 3%의 낮은 HBsAg 혈청전환율이 그다지 큰 이득은 아니라는 시각도 있다. 또한 PEG IFN 치료기간을 48주가 아닌 24주 또는 그 이하로 했을 때 치료성적이 어떤지가 궁금하며 향후 PEG IFN 치료효과의 장기적인 지속성 여부에 대한 연구가 필요하다.

(정리: 연세대학교 의과대학 내과학교실 백용한)

참고문헌

1. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10:298-305.
2. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
3. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986;6:167-172.
4. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:246-252.
5. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antivir Ther* 2003;8:531-534.
6. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17: 643-650.
7. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
8. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.