

2004년 미국간학회 토픽

B형간염 관련 분야

연세대학교 의과대학 내과학교실, 영동세브란스병원 소화기내과

백 용 한

Topics Related to Hepatitis B

Yong Han Paik, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

2004년 제 55회 미국간학회에서 B형간염 분야는 치료 분야에서 Entecavir, Emtricitabine, pegylated interferon 등의 3상 임상 연구 결과들과 LB80380, Clevudine, Valtorcitabine, Remofovir 등의 1/2 상 임상 결과들이 발표되었다. 또한 pegylated interferon과 뉴클레오사이드 유도체의 병합 치료 또는 두가지 뉴클레오사이드 유도체의 병합치료에 대한 보고들이 나오기 시작하였다. 각종 항바이러스제 치료 도중 발생하는 변이형과 변이형에 대한 이들 약제의 감수성을 조사한 연구들도 발표되었다. 기초적인 분야에서는 B형간염에서 dendritic cell 기능 저하와 만성 간염의 지속성과의 관계 등 만성 B형간염에서 dendritic cell의 역할에 대한 내용이 흥미로웠다. 임상 및 기초 분야에서 관심을 끄는 연구 내용들을 아래에 요약하였다.

시행, 비교 3상 임상 연구임. 48주에서 HBeAg 혈청 전환율은 Entecavir 치료군에서 21%, 라미부딘 치료군에서 18%로 나타났다. HBV-DNA < 400 copies/mL (PCR)은 Entecavir 치료군과 라미부딘 치료군에서 각각 69%, 38% ($P < 0.0001$)로 나타났으며, ALT 정상화율은 각각 78%, 70% ($P = 0.0136$)이었다. Knodell necroinflammatory score 2점 이상 감소되는 조직학적 호전은 Entecavir 치료군과 라미부딘 치료군에서 각각 72%, 62% ($P = 0.0085$)로 나타났다. 48주 치료 기간 동안 Entecavir에 내성을 보이는 변이형은 관찰되지 않았으며 안전성은 양군에서 비슷하였다. 결과적으로 뉴클레오사이드 유도체를 투여받은 적이 없는 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 Entecavir의 48주 투여는 라미부딘보다 향상된 치료 반응을 나타내었다.

항바이러스제 치료

1. HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 Entecavir와 라미부딘의 치료 효과 비교: 48주 투약 효과(Abstract 70)¹

HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 715명을 대상으로 48주간 Entecavir (0.5 mg qd, n=357) 또는 라미부딘(100 mg qd, n=358) 투여 후 종료 시점에서 치료 반응을 비교한 무작위, 이중맹검, 다국가

2. HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 peginterferon α-2a (PEGASYS®) 단독 또는 라미부딘 병합 치료와 라미부딘 단독 치료 효과 비교: 48주 치료 후 24주간 관찰 결과 (Abstract 20)²

HBeAg 양성 만성 B형간염 환자 814명을 대상으로 48주간 PEGASYS (180 μg qw) 단독(n=271), PEGASYS와 라미부딘 병합 치료(n=271), 라미부딘(100 mg qd) 단독 치료(n=272)를 시행한 후 24

주간 관찰한 시점에서 치료 반응을 평가한 무작위, 부분 이중맹검, 다국가 시행 연구임. 72주째의 HBeAg 혈청전환율은 PEGASYS 단독, PEGASYS+라미부딘, 라미부딘 단독 치료군에서 각각 32%, 27%, 19%로 나타났다. HBV-DNA <100,000 copies/mL은 각각 32%, 34%, 22%로 나타났으며 ALT 정상화율은 각각 41%, 39%, 28%로 나타났다. 결과적으로 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 48주간의 peginterferon α -2a 치료는 라미부딘 치료보다 치료 후 반응률이 높게 나타났으며 peginterferon α -2a와 라미부딘 병합 치료는 peginterferon α -2a 단독 치료에 비해 반응률의 향상을 가져오지 않았다.

3. 만성 B형간염 환자에서 새로운 항바이러스 제제인 LB80380의 치료 효과-I/II상, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군 연구(Abstract 23)³

LB80380은 경구 섭취 후 guanosine phosphonate nucleotide analogue로 변환되며 라미부딘 내성 바이러스를 포함한 B형간염 바이러스에 대한 억제 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 7명의 환자를 대상으로 6명에게는 LB80380의 용량을 30 mg, 60 mg, 120 mg, 240 mg으로 점차 증량하며 총 28일간 투여하였으며 1명에게는 위약이 투여되었다. LB80380은 순응도가 좋았으며 심각한 부작용도 없었다. 치료 28일째 HBV DNA의 감소 정도는 3-4 log이었다. 결론적으로 만성 B형간염 환자에서 LB80380을 28일 간 240 mg까지 투여하는 것은 안전하였으며 상당한 B형간염 바이러스 억제 효과를 보였다. 따라서 향후 좀더 장기간의 치료 성적을 알아보기 위한 연구가 필요하다.

4. HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 Entecavir와 라미부딘의 치료 효과 비교: 48주, III상 연구(Abstract LB07)⁴

HBeAg 음성 만성 B형간염 환자 648명을 대상으로 48주간 Entecavir (0.5 mg qd, n=324) 또는 라미부딘(100 mg qd, n=324) 투여 후 종료 시점에서 치료 반응을 비교한 무작위, 이중맹검, 다국가

시행, 비교 3상 임상 연구임. 48주에서 HBV-DNA <400 copies/mL (PCR)은 Entecavir 치료군과 라미부딘 치료군에서 각각 91%, 73% ($P < 0.0001$)로 나타났으며, DNA 음전(bDNA법)과 ALT 정상화를 합친 완전 반응군은 양군에서 각각 84%, 78% ($P = 0.0401$)이었다. Knodell necroinflammatory score 2점 이상 감소되는 조직학적 호전은 Entecavir 치료군과 라미부딘 치료군에서 각각 70%, 61% ($P = 0.0143$)로 나타났으며 Ishak 간섬유화 지수의 호전은 각각 36%, 38%로 차이를 보이지 않았다($P = NS$). 48주 치료 기간 동안 Entecavir에 내성을 보이는 변이형은 관찰되지 않았으며 안전성은 양군에서 비슷하였다. 결과적으로 뉴클레오사이드 유도체를 투여받은 적이 없는 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자에서 Entecavir의 48주 투여는 라미부딘 이상의 치료 반응을 나타내었다.

5. 만성 B형간염 환자에서 Clevudine의 항바이러스 효과에 대한 II상 연구(Abstract 1129, 1130, 1138)⁵⁻⁷

Clevudine은 pyrimidine analogue로서 첫 번째 연구에서는(abstract 1129) clevudine 10 mg, 30 mg, 50 mg을 총 31명의 환자에게 투여하는 다기관, 무작위, 이중맹검 연구를 시행하였다. 84%는 동양인이었고 81%에서 HBeAg 양성이었다. 투약 12주 후에 바이러스 양의 변화는 -3.2, -3.7, -4.2 log₁₀ c/mL로 각각 감소하였다. Clevudine은 안전하였으며 심각한 부작용은 없었으며 Clevudine의 적정 용량은 10 mg 이상이라는 결론을 얻었다. 두 번째 연구는(abstract 1130) 88명의 환자에게 12주간 위약, clevudine 30 mg, clevudine 50 mg을 투여한 뒤 결과를 평가하는 다기관, 무작위, 이중맹검 II상 연구이다. 12주째 바이러스 양의 변화는 위약, 30 mg, 50 mg 군에서 각각 -0.12, -4.47, -4.45 log₁₀ c/mL로 나타났다. 흥미롭게도 투약 종료 후 24주째에도 clevudine 30 mg, 50 mg 투여군에서는 바이러스 억제 작용이 어느 정도 지속되었다(-2.28, -1.40 log₁₀ c/mL). 세 번째 연구에선

(abstract 1138) 17명의 환자를 대상으로 24주간 Clevudine 30 mg을 투여하였다. 12주째와 24주째의 HBV-DNA (Digene II assay; lower limit: 4.7×10^3 copies/mL) 음전율은 각각 59%, 82%이었다. 12주째와 24주째의 ALT정상화율은 47%, 76%였으며 HBeAg 소실률은 각각 12%, 24%이었다. 결론적으로 24주간 clevudine 치료 도중 내성은 발생하지 않았으며 효과는 12주 투여보다 우수하였다.

6. B형간염이 있는 산모에서 임신 3분기(third trimester)에 라미부딘 투여가 B형간염의 주산기 감염에 미치는 영향과 안전성 연구 (Abstract 246)⁸

본 연구는 임신 3분기에 라미부딘의 투여가 주산기 감염을 줄일 수 있는지 알아보기 위하여 시행한 다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군 임상 연구임. 114명의 만성 B형간염 산모를 두 군으로 나누어 임신 32±2주째부터 출산 후 4주까지 라미부딘 100 mg을 산모에게 투여하거나 위약을 투여하였다. 양군 모두에서 태아는 출생 후 B형간염 예방 접종과 B형간염 면역글로불린을 투여받았다. 출생 후 1년째 영아의 HBsAg 양성률은 라미부딘 투여군에서 18%, 위약군에서 39%로 나타났으며($P=0.014$) HBV-DNA 양성률은 각각 20%, 46%로 나타났으며($P=0.003$). anti-HBs Ab 양성률은 각각 84%, 61%로 나타났으며($P=0.008$) 안전성은 양군에서 큰 차이가 없었다. 결론적으로 B형간염이 있는 산모들에서 임신 3분기부터의 라미부딘 투여는 기존의 주산기 감염 예방법인 출생 후 B형간염 예방 접종과 B형간염 면역글로불린 투여법에 추가하여 주산기 감염률을 더 낮추는 데 효과적인 방법이다.

항바이러스제 내성 바이러스 관련

1. 라미부딘에 내성을 보이는 4종류 주요 변이형 B형간염 바이러스에 대한 Adefovir, Telbivudine (L-DT), Entecavir 등 항바이러스제의 *in vitro* 교차내성 연구(Abstract 181)⁹

라미부딘에 내성을 보이는 변이형 B형간염 바

이러스 중 가장 흔한 네 가지 변이형 바이러스 (L180M+M204V, V173L+L180M+M204V, M204I, L180M+M204I)를 발현하는 세포주를 이용하여 *in vitro*에서 약제 내성을 조사한 결과, 라미부딘, emtricitabine, L-dT, L-dC, L-dA, clevudine 등은 100배 이상의 교차내성을 보였다. 반면, Adefovir, tenofovir, alamifovir 등은 야생형에 필적하는 항바이러스 효과를 보였다. Entecavir는 변이형의 종류에 따라 항바이러스 효과가 달라지는 양상을 보였으며 M204I형이 가장 감수성이 떨어지는 것으로 나타났으며(471배) 나머지 변이형들에 대해서는 37-164배 정도의 감수성 저하를 보였다. 결론적으로 Adefovir, tenofovir, alamifovir는 라미부딘에 저항을 보이는 변이형 B형간염 바이러스에 대하여 *in vitro*에서 야생형에 준하는 항바이러스 효과를 나타내었다.

2. 만성 B형간염에서 Entecavir 치료 중 내성(resistance) 발생은 HBV DNA polymerase의 새로운 변이형 출현과 관계 있음(Abstract 184)¹⁰

Entecavir는 라미부딘에 내성을 보이는 B형간염 바이러스에 대하여 *in vitro*에서 감수성이 떨어지는 것으로 알려져 있으며 라미부딘 내성 환자에서 Entecavir 장기 치료시 Entecavir에 대한 내성 발생이 보고된 바 있다. 누클레오사이드 치료를 받은 적이 없는 환자들에서는 일년 동안의 Entecavir 치료 중 내성이 발견되지 않았으므로 Entecavir에 대한 내성 발생을 위해서는 라미부딘 내성을 필요로 함을 제시한다. 라미부딘 내성을 가진 B형간염 바이러스에서 Entecavir 치료 중 내성이 발생한 환자들에서 DNA 중합효소를 조사한 결과, T184, S202, M250 위치에 새로운 변이가 발생한 경우 Entecavir에 내성이 발생하는 것으로 나타났다. 라미부딘 내성을 보이는 변이형 바이러스의 DNA 중합효소에 위에 언급한 변이형의 몇몇 조합이 발생한 경우에 Entecavir에 대한 감수성 저하가 발생하며 이들은 adefovir에 대하여는 감수성이 있는 것으로 나타났다. 결론적으로, 라미부딘 내성이 있는 환자들에서

Entecavir 장기 치료 중 소수의 환자에서 Entecavir 에 대해서도 내성이 발생할 수 있으며 그 기전은 DNA 중합효소에 발생하는 새로운 변이들에 의한 것으로 생각된다.

제시하고 있다.

Basic/transitional research

1. 만성 B형간염 보유 동물 모델에서 간 수지상 세포(liver dendritic cell)의 B형간염 바이러스 특이성 면역반응 유발 능력 저하-B형간염의 만성화와 관련성¹¹

만성 B형간염 바이러스 보유자들은 계속되는 바이러스의 증식과 B형간염 바이러스 관련 항원들이 있음에도 불구하고 B형간염 바이러스 특이적 면역반응이 미약한 것으로 알려져 있다. 따라서 이들에서는 B형간염 바이러스 특이적 면역반응의 유발 또는 유지하는 과정에 문제가 있는 것으로 생각된다. 간의 수지상 세포(dendritic cell)는 바이러스 항원의 포획, 처리, 전달 기능이 있어 항바이러스 면역반응에 관여한다. 본 연구에서는 만성 B형간염 보유의 동물 모델인 HBV-transgenic mouse (HBV-Tg)와 야생형 마우스(C57BL/6)에서 CD11c+ 간 수지상 세포를 분리한 뒤 이들 세포들의 수지상 세포 증식 유발 능력, T 림프구 증식 유발 능력, 염증성 사이토카인 분비 능력을 관찰하였다. HBV-Tg에서 분리한 간 수지상 세포는 C57BL/6 유래 수지상 세포에 비해 현저히 감소된 수지상 세포 증식 유발 능력을 보였으며(14,689±6,308 CPM vs. 101,299±13,293 CPM, $P<0.01$), TNF- α 와 IL-6 등 염증성 사이토카인 분비 능력 저하를 보였고 interferon- α 를 생성하지 못하였다. 또한 HBV-Tg 유래 간 수지상세포는 C57BL/6 유래 수지상 세포에 비해 B형간염 바이러스 특이적인 기억 T 세포의 증식 유발 능력이 현저히 떨어지는 것으로 나타났다($P<0.05$). 결론적으로 본 연구는 만성 B형간염 바이러스 보유 상태에 있어서 간 수지상 세포의 기능 저하에 따른 약화된 면역반응의 관련성을 제시하고 있으며 또한 간수지상 세포 기능 향상을 표적으로 하는 면역 치료 가능성을 이론적으로

참 고 문 헌

1. Chang TT, Gish R, Man R, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-022 in nucleoside-naïve patients. [Abstract] Hepatology 2004;40:193A.
2. Lau G, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS[®]) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. [Abstract] Hepatology 2004;40:171A.
3. Yuen MF, Kim J, Averett D, et al. Phase I/II double-blind, randomized, placebo-controlled study of the novel anti-HBV agent LB80380/ANA380 in patients with chronic HBV infection. [Abstract] Hepatology 2004;40:172A.
4. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg (-) chronic hepatitis B: results of phase III trial ETV-027. [Abstract] Hepatology 2004;40:728A.
5. Marcellin P, Leung N, Hann HW, et al. A phase II, randomized trial evaluating the safety, pharmacokinetics and antiviral activity of clevudine for 12 weeks in patients with chronic hepatitis B. [Abstract] Hepatology 2004;40:652A.
6. Lee HS, Chung YH, Lee KS, et al. A 12-week clevudine therapy showed durable antiviral activity and normalization of alanine transaminase levels for 6 months after discontinuation of treatment in patients with chronic hepatitis B. [Abstract] Hepatology 2004;40:652A.
7. Lee KS, Byun KS, Chung YH, et al. Clevudine therapy for 24 weeks further reduced serum hepatitis B virus DNA levels and increased ALT normalization rates without emergence of viral breakthrough than 12-week clevudine therapy. [Abstract] Hepatology 2004;40:657A.
8. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B; a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. [Abstract] Hepatology 2004;40:272A.
9. Delaney W, Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller m, Xiong S. In vitro cross-resistance testing of adefovir, lamivudine, telbivudine (L-dT), entecavir and other anti-HBV compounds against four major multinational patterns of lamivudine-resistant HBV. [Abstract] Hepatology 2004;40:181A.
10. Tenney DJ, Langley DR, Oliver AJ, et al. Hepatitis B virus resistance to entecavir involves novel changes in the viral polymerase. [Abstract] Hepatology 2004;40:245A.
11. Hasebe A, Akbar S, Furukawa S, et al. Impaired capacity of liver dendritic cells from murine hepatitis B virus carrier to induce and sustain HBV-specific antiviral immunity: relevance to HBV persistency. [Abstract] Hepatology 2004;40:266A.