

B형간염에 의한 비대상 간경변증에서 엔테카비어 치료효과

김연수

가천대학교 길병원 소화기내과학교실

Efficacy of Entecavir Treatment in Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis

Yun Soo Kim

Department of Internal Medicine, Gil Hospital, Gachon University, Incheon, Korea

Article: Entecavir Therapy for Patients with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis (Korean J Gastroenterol 2012;59: 224-231)

만성 B형간염에 의한 간경변증에서 비대상(decompensation)의 발생은 환자의 예후에 중요한 영향을 미치며 연간 대상 간경변증 환자의 1.5-5%가 비대상에 빠진다.¹ 대상 간경변증의 5년 생존율은 80-86%인 데 반하여 비대상 환자는 14-35%로 현저히 감소하므로 이에 대한 효과적인 치료가 시급한 실정이다.¹ B형간염에 의한 비대상 간경변증은 기본적으로 간이식을 고려하여야 하며 환자의 상태에 따라 항바이러스 치료가 필요하다. 만성 B형간염에서 항바이러스 치료의 목표는 바이러스 증식을 억제하고 HBeAg을 음전시키며 생화학적 지표를 정상화시키는 것이다.^{2,4} 비대상 간경변증에서는 이와 더불어 대상 간경변증으로 전환시켜 생존을 연장하며 간암을 예방하는 것을 목표로 하고 있다.

만성 B형간염에서는 ALT가 정상치의 2배 이상이며 혈중 HBV DNA도 2,000 IU/mL 이상인 경우에 항바이러스 치료의 대상이 되는 반면 B형간염에 의한 비대상 간경변증에서는 ALT 값에 관계없이 HBV DNA가 양성이면 치료의 대상이 된다.^{2,3} 즉 만성간염에서는 간내 염증 반응과 바이러스 증식이 활발한 환자에 한하여 항바이러스 치료를 하는 반면 비대상 간경변증에서는 치료 적응증이 더 확대되므로 이에 대한 정확한 인식이 필요하다. 간이식 대기 중인 비대상 간경변증 환자의 상당수에서 항바이러스 치료로 이식이 필요없을 정도

로 호전되었다는 보고는 비대상 간경변증에서도 적극적인 항바이러스 치료가 필요함을 시사한다.^{5,6} 치료약제는 항바이러스 작용이 강하며 장기투여 시에도 내성의 위험이 낮은 엔테카비어나 테노포비어가 선호되며 내성의 위험이 높은 라미부딘이나 텔비부딘은 단독투여하지 않고 아데포비어와 병합 치료하여야 한다.^{2,4}

엔테카비어는 HBV에 대한 강력한 항바이러스 작용을 보이며 초기환자에서 내성의 위험이 무시할 정도로 낮아 간경변증 환자에서 가장 선호되는 약제 중 하나이다. 특히 간경변증 환자에서 엔테카비어 투여 후 간내 염증반응 뿐만 아니라 간 섬유화 점수가 개선되는⁷ 점은 항바이러스 치료로 문맥압 항진에 의한 간경변증의 합병증이 개선될 가능성을 시사한다. 이번 Kim 등⁸의 연구에서는 51명의 만성 B형 간질환에 의한 비대상 간경변증 환자를 대상으로 평균 18개월간 엔테카비어를 투여한 후 임상경과를 관찰하고 예후에 영향을 미치는 인자들을 분석하였다. 12개월 후 71%의 환자에서 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 점수가 2점 이상 감소하였으며 평균 CTP와 model for end-stage liver disease (MELD) 점수가 각각 2.86점, 3.8점 감소하였다. 이는 HBV DNA가 양성인 비대상 간경변증에서 항바이러스 치료로 간기능이 현저히 개선될 수 있음을 보여준다. 한편 이 연구에서는 대상환자의 10.4%가

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김연수, 405-760, 인천시 남동구 구월동 1198, 가천대학교 길병원 내과학교실

Correspondence to: Yun Soo Kim, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-8384, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: kimys@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

사망하거나 치료 중 CTP 점수가 악화되었다.⁸ Fontana 등⁹의 연구에서는 항바이러스 치료 중 사망한 환자의 사망 시기는 대부분은 6개월 이내였으며 치료 8주 후 측정된 HBV DNA가 예후와 관계를 보이지 않았으므로 사망의 원인은 간경변증의 합병증에 기인하였다고 보고하였다. 따라서 환자의 상태에 따라 조기에 간이식을 시행할지 혹은 항바이러스 치료를 할지를 결정하는 것이 중요하다. Hyun 등¹⁰은 엔테카비어 치료 전 CTP 점수와 치료 3개월 후의 MELD 점수가 예후에 관계되는 인자라고 하였다. Shim 등¹¹은 조기 사망하거나 이식이 필요하였던 군에서는 CTP 점수가 10.1 ± 1.1 로 항바이러스 치료로 호전된 군의 8.1 ± 1.7 에 비하여 의미있게 높았으며, CTP 등급 C이거나 MELD 점수가 15점 이상인 환자에서는 이식을 미루면 안 된다고 주장하였다. 반면 Fontana 등⁹은 빌리루빈, 크레아티닌, 그리고 HBV DNA 양성여부가 의미있는 인자라고 보고하였다. 이 연구에서는 프로트롬빈 시간(INR)만이 예후에 유의한 인자로 확인되었다. 이처럼 보고에 따라 차이를 보이지만 전반적으로 심각한 수준의 비대상 환자는 항바이러스 치료만으로 호전될 수 없으므로 조기에 간이식을 고려하는 것이 타당하리라 생각된다.

비대상 간경변증에서 항바이러스 치료는 환자의 생존율을 증가시키지만 치료 기간이 생존에 중요하다고 보고되고 있다. 한 연구에 의하면 6개월 이상 치료군에 비하여 6개월 이하 치료군은 사망률이 5.2배 높았으며 비치료군과 6개월 이하의 치료군은 생존율에 차이를 보이지 않았다.¹ 이는 단기간의 항바이러스 치료는 생존율 개선에 도움이 되지 못하고 6개월 이상 장기간 치료가 필요함을 의미하며 이 연구에서 엔테카비어의 효과도 장기 치료에 기인하였으리라 생각된다.

이 연구에서 흥미로운 점은 비대상 간경변증 환자에서 12개월 엔테카비어 치료 후 HBeAg 소실률이 52.9%로 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 연구에서의 소실률 21%에 비하여 월등히 높았다.¹² 또한 HBV DNA 음전도 88.9%로 67%에 비하여 높았다는 것이다.¹² Shim 등¹¹의 연구에서도 12개월 HBeAg 음전율과 HBV DNA 소실률은 각각 48%와 89%로 이와 유사한 바이러스 반응이 관찰되었다. 이러한 결과들은 비대상 간경변증에서 바이러스 반응은 만성간염 환자보다 효과적임을 시사하는데, 치료 전 HBV DNA와 HBeAg 농도가 만성 B형간염 환자에 비해 낮기 때문에 나타나는 현상으로 추측된다.

HBV에 대한 경구 항바이러스 제제는 미토콘드리아 독성의 잠재 위험을 가지고 있는데 최근 4 내지 240일간 엔테카비어 치료를 받았던 비대상 간경변증 환자 16명 중 5명에서 젖산증(lactic acidosis)이 발생하였다고 보고되었으며 전 예에서 MELD 점수 22점 이상의 환자였다고 하였다.¹³ 이는 심한 간기능 저하를 보이는 비대상 간경변증 환자에서 엔테카비어 치료 시 주의하여야 할 점으로 생각된다.

이 연구를 통해서 만성 B형간염에 의한 비대상 간경변증에서 엔테카비어 치료는 강력한 항바이러스 작용을 보이며 간기능을 개선하는 효과적인 치료임을 알 수 있었다.⁸ 장기 부족으로 인하여 간이식 수술이 제한적인 것을 감안할 때 비대상 간경변증 환자에서 적극적인 항바이러스 치료가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Das K, Das K, Datta S, et al. Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:1033-1042.
2. Korean Association for the Study of the Liver. KASL practice guideline for chronic hepatitis B. 2011.
3. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
5. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al; Lamivudine North American Transplant Group. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
6. Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al; United States Lamivudine Compassionate Use Study Group. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:49-56.
7. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:274-276.
8. Kim IS, Mun JI, Koo JH, et al. Entecavir therapy for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2012;3:224-231.
9. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2011. [E-pub ahead of print]
11. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
12. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al; BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
13. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.