

CASE REPORT

B형간염 환자에서 엔테카비어 투여 후 발생한 중증 다발성 신경병증 1예

송지현¹, 김시연¹, 신재경², 홍소담², 임규성¹, 박하나¹, 이주호¹, 이윤빈¹, 오승현³, 황성규¹

CHA 의과학대학교 분당차병원 내과학교실² 소화기내과¹, 신경과학교실³

A Case of Severe Peripheral Polyneuropathy Occurring after Entecavir Treatment in a Hepatitis B Patient

Ji Hyun Song¹, Si Yeon Kim¹, Jae Kyoung Shin², So Dam Hong², Kyu Sung Rim¹, Ha Na Park¹, Joo Ho Lee¹, Yun Bin Lee¹, Seung Hun Oh³, and Seong Gyu Hwang¹

Division of Gastroenterology and Hepatology¹, Department of Internal Medicine², Department of Neurology³, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Entecavir (Baraclude[®]) is an oral antiviral drug used for the treatment of HBV. Entecavir is a reverse transcriptase inhibitor which prevents the HBV from multiplying. Most common adverse reactions caused by entecavir are headache, fatigue, dizziness, and nausea. Until now, there has been no report of peripheral neuropathy as a side effect associated with entecavir treatment. Herein, we report a case of peripheral neuropathy which probably occurred after treatment with entecavir in a hepatitis B patient. The possibility of the occurrence of this side effect should be carefully taken into consideration when a patient takes a high dose of entecavir for a long period of time or has risk factors for neuropathy at the time of initiating entecavir therapy. (Korean J Gastroenterol 2016;67:216-219)

Key Words: Entecavir; Polyneuropathies; Hepatitis B

서 론

엔테카비어(entecavir, Baraclude[®]; Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ, USA)는 만성 B형간염 치료에 이용되고 있는 경구 항바이러스 약제이다. 엔테카비어는 뉴클레오티드 유사체로 B형간염 바이러스(HBV) DNA의 시동(priming), HBV DNA 음성가닥으로의 역전사, HBV DNA 양성가닥 합성의 세 단계에서 HBV DNA가 복제되는 것을 억제한다.^{1,2}

엔테카비어의 가장 흔한 부작용은 두통, 피로, 어지러움과 같은 경미한 증상이다. 설사, 구역, 구토, 불면증을 유발하기도 하고 알라닌 아미노 전달효소의 상승, 혈뇨, 젖산증 및 심

한 간비대를 유발했다는 보고도 있다.^{3,4} 한 연구에서 1 mg의 엔테카비어를 복용하는 환자 1,051명을 대상으로 장기간 추적 관찰했을 경우 4%에서 신경병증이 발생했다는 보고가 있고³ 중국에서 엔테카비어 복용 후 신경병증이 발생한 3건의 증례 보고⁵를 한 바가 있다. 하지만 이외에는 엔테카비어 복용과 관련된 신경병증에 대한 사례가 보고된 바가 없으며 그 특징에 대해 자세히 정립된 바가 없다. 본 저자들은 B형간염 치료를 위해 엔테카비어 복용 도중 말초신경병증이 발생한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received September 22, 2015. Revised November 18, 2015. Accepted November 19, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 황성규, 13496, 성남시 분당구 야탑로 59, CHA 의과학대학교 분당차병원 내과학교실 소화기내과

Correspondence to: Seong Gyu Hwang, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea. Tel: +82-31-780-5213, Fax: +82-31-780-5219, E-mail: sghwang@cha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

증 례

47세 남자 환자가 양 손과 발의 끝에 찌릿찌릿한 느낌의 저린 증상 및 통증, 위약감이 발생하여 내원하였다. 이후 증상이 상행부로 진행하여 팔, 다리, 허리 통증을 호소하였고 왼쪽 안면마비가 발생하였다. 환자는 타 병원에서 4년 전 만성 B형 간염을 진단받고 매일 1회 1 mg 엔테카비어를 복용 중이었으며, 2년 전 본원에 내원했을 당시 간경화 소견을 보이고 있었다. 타 병원에서 엔테카비어를 시작했을 당시의 진료기록이 없어 환자가 1 mg의 고용량으로 엔테카비어를 복용하고 있었던 이유에 대해서는 알 수 없었으나, 기존 복용하고 있던 용량대로 엔테카비어를 처방하였다.

또한 5년 전 당뇨병을 진단 받고 경구 약을 복용 중이었다. 20년 동안 주 4회 소주 한 병씩 음주하였으나 8년 전부터 금주 중이었으며, 14.5갑년의 흡연력이 있었다. 내원 당시 생체징후는 정상 범위 내에 있었으며 신경학적 검사에서 의식은 명료하였고 인지기능은 정상이었다. 양측 상하지 원위부에 의미 있는 근력저하는 없었으나 양측 상하지 원위부에 대칭적인 감각 저하가 있었다. 이외 폐음 청진은 이상소견 없었으며 경부 및 액와, 대퇴부의 림프절 종대는 촉진되지 않았다.

말초혈액검사에서 백혈구 6,260/mm³, 혈색소 15.1 g/dL, 혈소판 62,000/mm³였다. 생화학검사에서 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 염소 107 mEq/L, 칼슘 8.5 mg/dL, 마그네슘 1.84 mg/dL로 이상 소견은 보이지 않았다. AST 42 IU/L, ALT 30 IU/L, 혈액요소질소 11.7 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 적혈구침강속도 32 mm/hr, C-반응성 단백 0.54 mg/dL, 총빌리루빈 0.73 mg/dL, 알부민 3.8 g/dL, 크레아틴 키나아제 67 U/L의 소견을 보였다. 프로트롬빈 시간 15.0초, 당화혈색소 8.2%, 비타민 B12 1,301 pg/mL, 비타민 B1 166.2 nmol/L, 엽산 3.42 ng/mL의 소견이 관찰되었다. TSH 1.066 μ IU/mL, T3 1.12 ng/mL, free T4 1.10 ng/dL로 정상 범위 내에 있었다. 알파태아단백질 8.5 ng/mL, HBsAg 양성 이었고, anti-HBs, HBeAg 및 anti-HBe는 음성이었다. HBV DNA 정량 실시간 중합효소연쇄반응에서는 음성(<0.5 IU/mL) 소견을 보였다. HIV, 한탄 바이러스, 발진열, 쯤쯤가무시, 렙토스피라에 대한 항체는 음성소견을 보였다. 매독혈청 정성검사(venereal disease research laboratory test, VDRL) 및 라임병 배양결과도 음성소견을 보였다. 자가면역검사에서 항핵 항체, 항핵세포질항체, 한랭글로불린 검사는 음성소견을 보였다.

뇌척수액검사에서 pH 7.5, 단백질 140 mg/dL, 당 131 mg/dL 소견을 보였고 뇌척수액 내 적혈구, 백혈구는 검출되지 않았으며 이외 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다.

두부 자기공명영상을 시행한 결과 급성 뇌경색이나 뇌출혈을 시사하는 소견은 관찰되지 않았고 좌측 전두엽과 측두엽

쪽에 각각 2.5 cm 크기의 겹질 뇌 연화 병변이 관찰되었으나 특별한 임상적 의미를 가지는 병변은 아닌 것으로 판단되었다.

신경전도검사에서 상하지 대부분의 운동신경에서 원위잠복기(terminal latency)가 연장되어 있고 복합근육활동전위(compound muscle action potential) 진폭이 감소되어 있었다. 또한 신경전도속도(nerve conduction velocity)가 저하된 소견을 보였다(Table 1, 2). 감각신경전도검사에서는 상하지 여러 분절에서 감각신경활동전위(sensory nerve action potential) 진폭이 감소되어 있었으며, 전도속도가 저하되어 있었다(Table 3). 이상의 소견은 심한 감각-운동 다발성신경병증에 합당한 소견이었다.

엔테카비어로 인한 신경병증 가능성을 배제할 수 없어 엔테카비어는 중단하고 테노포비어로 변경하였고, 엔테카비어 중단 후 왼쪽 안면 마비나 허리 통증 및 팔, 다리 위약감 증상이 호전되었다. 그러나 증상이 완전히 사라지지는 않아 프레드니솔론(prednisolone) 45 mg, 가바펜틴(gabapentin) 1,000 mg, 돌록세틴(duloxetine) 120 mg을 시작하였다. 이후 10일간 프레드니솔론 30 mg, 돌록세틴 90 mg으로 감량하여 투여하였고 가바펜틴을 프레가발린(pregabalin)으로 변경하여 아침에 75 mg, 저녁에 150 mg 투여하였다. 이후 10일 정도 뒤에 증상 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 8일 간격으로 프레드니솔론 용량을 5 mg씩 감량하며 약을 중단하였고, 프레가발린 75 mg, 돌록세틴 60 mg으로 감량하였다. 퇴원 후 한달 뒤 외래에서 손끝이 약간 저린 정도의 증상만 남아있을 뿐 다른 증상은 호전되었다고 하였다.

Table 1. Findings of Motor Nerve Conduction Study

	Latency (msec)		Amplitude (mV)	
	Left	Right	Left	Right
Median nerve (ref.)	≤ 3.9		≥ 6.0	
Wrist	15.2 ^a	15.8 ^a	2.60 ^a	2.45 ^a
Elbow	20.3 ^a	20.7 ^a	2.55 ^a	2.21 ^a
Axilla	22.3 ^a	22.1 ^a	2.45 ^a	2.04 ^a
Ulnar nerve (ref.)	≤ 3.0		≥ 8.0	
Wrist	5.0 ^a	5.7 ^a	5.83 ^a	6.05 ^a
Elbow	9.7 ^a	10.8 ^a	4.23 ^a	5.05 ^a
Axilla	12.2 ^a	12.8 ^a	4.21 ^a	4.16 ^a
Peroneal nerve (ref.)	≤ 5.3		≥ 1.5	
Ankle	19.4 ^a	15.3 ^a	0.78 ^a	1.60
Fibula head	27.6 ^a	27.8 ^a	0.61 ^a	1.56
Tibial nerve (ref.)	≤ 5.4		≥ 6.0	
Ankle	7.3 ^a	8.4 ^a	0.73 ^a	1.66 ^a
Popliteal fossa	19.7 ^a	19.0 ^a	0.47 ^a	1.32 ^a

ref., reference.

^aAbnormal findings.

Table 2. Findings of Motor Nerve Conduction Velocity

	Conduction velocity (m/sec)	
	Left	Right
Median nerve (ref.)	≥ 50.0	
Wrist-elbow	44.1 ^a	46.9 ^a
Elbow-axilla	47.5 ^a	71.4
Ulnar nerve (ref.)	≥ 50.0	
Wrist-elbow	44.6 ^a	45.0 ^a
Elbow-axilla	36.0 ^a	47.5 ^a
Peroneal nerve (ref.)	≥ 40.0	
Ankle-fibula head	41.4	25.6 ^a
Tibial nerve (ref.)	≥ 41.0	
Ankle-popliteal fossa	29.4 ^a	34.9 ^a

ref., reference.

^aAbnormal findings.

고찰

만성 B형간염의 치료를 위해 많은 약물이 개발되었는데, 그 중 하나인 엔테카비어는 여러 연구에서 B형간염 치료에 대한 효과와 안정성이 입증된 약물이다.^{6,7} 엔테카비어의 가장 흔한 부작용은 두통, 피로, 어지러움이었고 설사, 구역, 구토, 불면증, 알라닌 아미노전달효소의 상승, 혈뇨, 젖산증 및 심한 간비대를 유발했다는 보고도 있으나 투약 중단에 이르게 하는 이상반응은 드물었다.^{3,8,9} 엔테카비어에 의해 발생한 신경병증에 대한 자료는 다음 기술하는 두 논문 이외에 보고된 사례가 거의 없다. 한 연구에서 1 mg의 엔테카비어를 복용하고 있는 1,051명의 환자를 대상으로 평균 184주 정도 추적 관찰하였을 때 42명의 환자에서 감각 저하, 감각 이상, 다발성 신경병증을 보였다고 보고하였다.³ 2012년도 중국에서 발표된 논문에서는 엔테카비어를 복용하고 있던 397명의 환자를 추적 관찰한 결과 3명의 환자에서 각각 복용 4개월, 7개월, 27개월 뒤에 근력 약화, 저린 증상, 양하지의 통증 및 걷기 힘든 증상이 나타났다고 보고하였다. 신경-근전도 검사 결과 2명의 환자가 신경병증 소견을 보였고 나머지 1명의 환자가 탈수초성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) 소견을 보였으며, 엔테카비어 중단 후 1-4주경에 증상이 호전되었고 8-12주경에 정상으로 회복되었다고 하였다.⁵

이번 케이스의 환자는 만성 B형간염 진단 하에 1 mg의 엔테카비어를 복용하고 있던 중 손과 발의 통증, 근력 약화 증상이 점차 상행부로 진행하여 팔, 다리, 허리통증을 호소하였고, 왼쪽 안면마비가 발생하였다. 신경전도검사에서 양측 상하지에 중증도의 감각-운동성 다발성 신경병증 소견을 보였다. 신경병증의 원인 감별을 위해 문진, 신체검진 및 여러 자가면역 항체 및 종양표지자, 감염병의 혈청인자 등의 혈액 검사 및 뇌척수액 검사를 하였으나 자가면역질환이나 감염, 악성 질환

Table 3. Findings of Sensory Nerve Conduction Study

Variable	Amplitude (μV)		Conduction velocity (m/sec)	
	Left	Right	Left	Right
Median nerve (ref.)	≥ 9.0		≥ 39.0	
Index-wrist	NP ^a	NP ^a	NP ^a	NP ^a
Wrist-elbow	21.38	21.76	51.2	51.2
Elbow-axilla	42.04	61.92	47.0	50.0
Ulnar nerve (ref.)	≥ 8.0		≥ 38.0	
Short finger-wrist	NP ^a	NP ^a	NP ^a	NP ^a
Wrist-elbow	22.53	21.31	47.3	47.5
Elbow-axilla	43.80	78.45	54.7	53.1
Right superficial peroneal nerve (ref.)	≥ 8.0		≥ 39.0	
Lower leg	3.71 ^a	5.324 ^a	35.2 ^a	32.4 ^a
Right sural nerve (ref.)	≥ 10.0		≥ 32.0	
Lower leg	1.37 ^a	8.69 ^a	35.2	35.4

ref., reference; NP, no potential.

^aAbnormal findings.

등을 시사할 만한 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았다.

이 환자의 경우 간 기능 수치가 정상이었고 HBV DNA 수치가 음성으로 완전바이러스 반응을 보여 B형간염에 의한 신경병증 가능성은 떨어진다고 생각되었다. 또한 환자는 5년 전 당뇨병을 진단받고 경구 약물 복용 중이었고 내원 당시 당화혈색소가 8.2%로 증가되어 있었지만, 당뇨병의 유병 기간이 짧고 2개월 전 당화혈색소는 6.4%로 이전 혈당은 잘 조절된 상태였을 뿐만 아니라 초기 당뇨병에서 심한 당뇨병성 신경병증이 있는 경우는 드물기 때문에 당뇨병성 신경병증이 원인일 가능성은 낮다고 생각되었다. 또한 감각신경 증상도 있었으나 운동신경 증상이 현저했고 근위부 증상이 동반되었던 점, 증상이 급격히 발생하였고 증상이 팔, 다리, 허리, 왼쪽 안면으로 급격히 진행하였으며 또 급격히 호전되었다는 점이 당뇨병성 신경병증의 임상양상과 맞지 않다고 판단되었다. 환자의 증상이 급격히 호전되었던 이유는 투여했던 약물인 가바펜틴, 돌록세틴에 의한 것일 가능성도 있지만, 이들 약물은 진통효과가 주된 작용이므로 운동신경 증상이 호전된 원인은 아닐 것으로 생각되었다. 엔테카비어 복용 중단 후에 증상이 호전되었던 점을 미뤄봤을 때 엔테카비어에 의한 신경병증일 가능성도 고려해 볼 필요가 있다고 생각되었다.

이번 사례 및 중국에서 보고한 3개의 사례를 검토하였을 때 엔테카비어에 의해 발생한 신경병증은 영구적으로 지속되는 것이 아니라 엔테카비어 복용을 중단하면 증상이 호전되는 가역적인 특징을 가진다. 또한 Manns 등³이 연구한 1 mg의 엔테카비어를 장기간 복용했을 때의 안정성 결과를 보면 신경병증이 4% 정도 발생하였는데, 0.5 mg의 엔테카비어를 복용했을 경우의 데이터가 없어 비교할 수는 없지만 통상적으로 저용량의 약물을 투여할 때보다 고용량을 투여할 때 부작용이

높을 가능성이 크므로 고용량의 엔테카비어를 투여할 때는 주의할 것을 기울여야 하겠다.

엔테카비어에 의한 신경병증은 매우 드물고 약을 중단하면 증상이 호전되는 특징을 가지지만 장기간 고용량의 엔테카비어를 투여할 경우, 그리고 흡연이나 당뇨병 등과 같이 신경병증에 대한 위험이 높은 사람의 경우 주의해서 사용할 필요가 있겠다. 또한 엔테카비어 복용 도중에 감각, 운동신경과 관련된 증상이 발생한다면 여러 감별진단들을 생각해야겠지만 동시에 엔테카비어에 의한 신경병증에 대해서도 고려해 볼 필요가 있겠다.

REFERENCES

1. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
2. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Standring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
3. Manns MP, Akarca US, Chang TT, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:361-368.
4. 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.
5. Zhang XH, Wu YK, Cao H, Wu ZB, Ke WM. Clinical characterization of peripheral neuropathy associated with entecavir in patients with HBV-induced cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012;20:707-708. Chinese.
6. 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.
7. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
8. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
9. 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.