

HBeAg 양성 만성 B형 간염환자에서 Clevudine, Entecavir 및 Lamivudine의 초치료 효과

동아대학교 의과대학 소화기내과학교실

배숙향 · 백양현 · 이성욱 · 한상영

Treatment Efficacy of Clevudine, Entecavir and Lamivudine in Treatment-naive Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B

Suk Hyang Bae, M.D., Yang-Hyun Baek, M.D., Ph.D.,
Sung-Wook Lee, M.D., Ph.D., and Sang Young Han, M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: Clevudine is a potent antiviral agent that has demonstrated efficacy in patients with chronic hepatitis B. This study compared the efficacy of clevudine (C), entecavir (E) and lamivudine (L) in treatment-naive patient with HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Methods:** A total of 146 treatment-naive patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B received clevudine, entecavir or lamivudine. C group (n=39) received 30 mg of clevudine, E group (n=39) received 0.5 mg of entecavir and L group (n=68) received 100 mg of lamivudine once a day for more than 48 weeks. The efficacy analysis estimated the mean changes of the HBV DNA levels as a virologic response, the normalization of the ALT levels (less than 35 IU/L) as a biochemical response and loss of HBeAg or seroconversion as a serologic response. The serum HBV DNA level was quantified by hybrid capture and real-time PCR assay. **Results:** Before the administration of clevudine, entecavir and lamivudine, the mean HBV DNA and ALT levels and the gender and age were well balanced among the three groups ($p>0.05$). For the virologic response at 48 weeks, the mean changes of the HBV DNA levels from baseline of the C, E and L groups were -3.8 ± 2.2 , -4.5 ± 1.9 and -2.5 ± 2.1 log copies/mL. C and E group showed superior antiviral activity compared to that of L group ($p<0.0001$), but no significant differences in antiviral response were noted between C and E groups. For the biochemical response at 48 weeks, the normalization of the ALT levels (less than 35 IU/L) among the C, E and L groups was 82%, 74% and 71%, respectively ($p=0.46$). The rates of undetectable serum HBV DNA (less than 300 copies/mL) of the C, E and L groups were 39%, 69% and 27%, respectively ($p<0.0001$). For the serologic response at 48 weeks, the loss of HBeAg was 13%, 31% and 24% and the seroconversion was 10%, 23% and 17%, respectively. There was no difference of efficacy among the three groups regarding ALT normalization or serologic response ($p>0.05$). Viral breakthrough in C group was noted at 24 weeks (5%) and 48 weeks (21%), but no biochemical breakthrough was noted. The elevation of the serum CK level was noted in only 1 patient of group C at 48 weeks (2.56%) after therapy. For the patients without or with liver cirrhosis (LC), C and E group showed superior antiviral activity compared to

접수: 2010년 4월 19일, 승인: 2010년 7월 18일
연락처: 한상영, 602-715, 부산시 서구 동대신동 3-1
동아대학교 의과대학 소화기내과학교실
Tel: (051) 248-1510, Fax: (051) 240-2861
E-mail: syhan@dau.ac.kr

Correspondence to: Sang Young Han, M.D.
Department of Gastroenterology, Dong-A University College
of Medicine, 3-1, Dongdaeshin-dong, Seo-gu, Busan 602-715,
Korea
Tel: +82-51-248-1510, Fax: +82-51-240-2861
E-mail: syhan@dau.ac.kr

that of the L group, but the antiviral activity was more effective in non-LC group than LC group ($p < 0.0001$ vs $p = 0.036$). **Conclusions:** Clevudine therapy compared with lamivudine for 48 weeks showed significantly potent antiviral efficacy in treatment-naïve patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B, and especially in the non-LC patients. However, the antiviral efficacy of clevudine was similar to that of entecavir even though taking into account relatively short follow up period and retrospective study. (Korean J Gastroenterol 2010;56:365-372)

Key Words: Clevudine; Entecavir; Lamivudine; Chronic hepatitis B

서 론

혈청 HBV DNA가 지속적으로 높은 만성 B형 간염환자들은 진행성 간질환, 간경변, 간암 발병 및 간질환으로 인한 사망위험률이 높다.^{1,4} 따라서 만성 B형 간염의 치료목적은 HBV DNA 복제를 억제하여 간세포의 괴사성 염증 반응을 감소시키고 간질환의 진행을 막는 것이다.⁵ 경구용 뉴클레오시드 제제로 바이러스를 지속적으로 억제시키면 간의 조직학적 호전을 가져올 수 있다.⁶ 또한 혈청 ALT의 정상화를 유지하는 것은 간질환의 진행과 간암 발생률을 감소시켜 생존율을 향상시킨다.⁷ 만성 B형 간염의 유지 요법으로서 lamivudine 치료는 HBV 바이러스를 지속적으로 억제시키고 간의 조직학적 소견을 호전시켜 간질환의 진행을 막을 수 있었고 1년 간 치료 후 HBeAg의 혈청 전환율이 16-17%, 조직학적 호전율이 52-56%에 달하였다.⁸⁻¹⁰ 비교적 근래에 사용되기 시작한 entecavir는 조직학적 반응, 바이러스 반응, 생화학적 반응률에서 lamivudine에 비하여 효과가 우수함이 검증되었다.^{11,12} 특히 lamivudine 투여 중 내성변이가 생긴 환자에서 1년 간 치료 시 HBV DNA 소실률이 21%, ALT 정상화율은 65%를 보여 주었다.¹³ 한편 국내에서 처음으로 개발된 경구용 L-뉴클레오시드인 clevudine은 임상 시험에서 강력한 항바이러스 효과가 입증되었다. HBV DNA 음전환율이 HBeAg 양성군에서 82%, HBeAg 음성군에서 100%로서 우수한 항바이러스 효과를 보이고 있으며, entecavir가 투여를 중단하면 바이러스의 재출현이 자주 발생하는 것과는 상대적으로 clevudine은 약제 중단 후에도 항바이러스 효과가 장기간 지속되는 장점을 갖고 있다. 이번 연구는 이전 치료 경험이 없는 만성 B형 간염환자들 중 HBeAg 양성환자에 있어서 clevudine의 치료 효과에 대하여 entecavir 및 lamivudine과 비교하여 알아보고자 약제에 대한 바이러스 반응, 생화학적 반응, 혈청학적 반응을 48주간 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2008년 6월까지 동아대학교병원 소화기

내과를 방문한 만성B형 간염환자들 중 이전 항바이러스제를 사용한 경험이 없는 HBeAg 양성인 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 초치료제로서 clevudine, entecavir, lamivudine을 각각 30 mg/일, 0.5 mg/일, 100 mg/일을 1년 이상 복용하였다. 복수, 황달, 간뇌증, 정맥류 출혈 등의 증상을 보이지 않는 대상성 간경변 환자를 포함하였고, C형 또는 D형 간염, HIV 등 두 가지 이상의 바이러스 감염이 혼재해 있거나, 비대대상성 간경변 환자, 간암환자, 임산부, 만성신질환자, 악성종양 및 스테로이드 사용환자, 1년 이내 약제를 변경한 환자, 1년 이상 추적관찰에 실패한 환자는 대상에서 제외하였다. 치료 효과의 분석은 HBV DNA 감소율로 바이러스 반응(virologic response), ALT의 정상화율로 생화학 반응(biochemical response), HBeAg 혈청소실 및 혈청 전환으로 혈청 반응(serologic response)을 측정하였다. 또한 대상성 간경변 환자군과 비간경변 환자군에서 약물 간 치료효과를 DNA 감소율로 비교하였다. 먼저 HBV DNA 음전화는 HBV DNA가 300 copies/mL 미만인 값으로 정하였다. Hybrid capture법, real-time PCR법을 통하여 HBV DNA 값을 측정하였고 1 IU/mL를 5 copies/mL로 변환하였다. 또한 ALT 값의 정상화를 35 IU/L이하로 정하여 3개월 단위로 평균 ALT값을 측정하였고 HBeAg 혈청 소실률과 혈청 전환율을 확인하였다. 약물 치료도중 3개월 마다 확인한 검사실 검사에서 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 측정될 때 “생화학적 돌파”로 정의하여 이를 평가하였고, 약물 치료도중 3개월마다 확인한 평균 HBV DNA 값이 최저치의 10배 이상 증가 시에(1 log HBV DNA level above nadir) “바이러스 돌파”로 정의하여 내성에 대한 평가를 하였다. 대상 환자의 인구통계학적 자료 및 건강 상태를 범주형 자료인 경우 빈도와 백분율로, 계량형 자료인 경우 평균, 표준편차로 요약하였다. 세 약제 간 비율차이 검정을 위해 Fisher의 정확검정을 이용하였으며, baseline에서 12주까지 추적된 환자에서 HBV DNA level과 serum ALT level을 각 시점 별로 세 약제 간 비교를 위해 일원분산분석과 Tukey-Kramer 사후검정을 사용하였다. 뿐만 아니라, 평균±95% 신뢰구간 그래프를 이용해 baseline에 대한 12주차 HBV DNA level과 serum ALT level의 차이를 표시하였다. 유의수준 0.05 하에서 가설검정

을 실시하였으며, 모든 통계분석은 SAS 9.1.3과 R 2.9.1 통계 소프트웨어를 이용해 수행하였다.

결 과

만성 B형 간염 초치료 대상자 597명 중 HBeAg 양성인 환자를 대상으로 간암, 바이러스 혼합감염, 비대상성 간경변, 임신부, 만성신질환, 간암 이외 기타 악성종양 및 스테로이드 사용자, 1년 이내 약제를 변경한 환자, 1년 이상 추적관찰에 실패한 환자를 제외하여 clevudine 투약군(C) 39명, entecavir 투약군(E) 39명, lamivudine 투약군(L) 68명이었다 (Fig. 1). 치료 약물 투여군의 평균 연령은 각각 45±11, 46±11, 43±14세였고 남성이 각각 29명(74%), 27명(69%), 39명(57%)으로 여성보다 많았다. 치료 전 평균 HBV DNA 값은

7.0±1.5, 6.9±1.4, 7.3±1.3 log copies/mL으로 lamivudine 투약군에서 비교적 높았고 평균 ALT 값은 112.6±117.8, 163.1±172.6, 150.9±228.5 IU/L였다. C, E, L 군에 대상성 간경변 환자가 각각 18명(46%), 17명(44%), 33명(49%) 포함되었으며 투여군 간에 통계적 유의한 차이는 없었다(Table 1). 바이러스 반응으로서 HBV DNA 평균 감소율을 비교하였을 때 치료 48주째 C, E, L군의 평균 HBV DNA 감소는 각각 -3.8±2.2, -4.5±1.9, -2.5±2.1 log copies/mL였으며 C, E군에서 L군에 비하여 유의하게 HBV DNA 평균 감소율이 우수하였다($p<0.001$). 그러나 C군과 E군에서 HBV DNA 평균 감소율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$) (Table 2, Fig. 2). 생화학적 반응으로서 ALT의 평균값은 치료 48주째 C, E, L군에서 각각 정상화를 보였으며 세 군 간의 유의한 차이가 보이지 않았다($p=0.35$) (Table 3, Fig. 3). HBV DNA

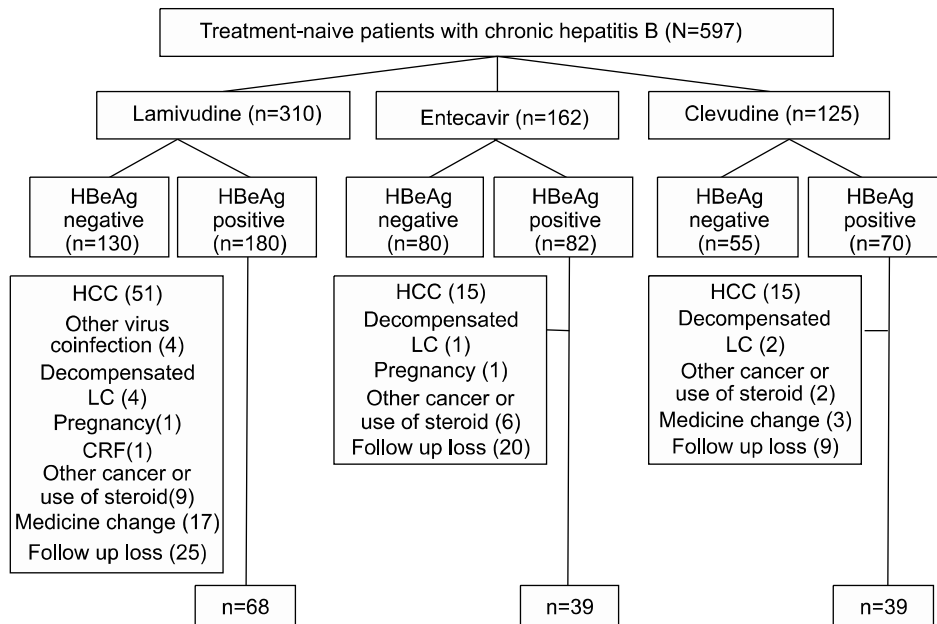


Fig. 1. Schema of study population though 48 weeks. HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liver cirrhosis.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

	Total (n=146)	Clevudine (n=39)	Entecavir (n=39)	Lamivudine (n=68)	p-value
Male (%)	95 (65)	29 (74)	27 (69)	39 (57)	0.18
Age (year)					
Mean±SD	44±12	45±11	46±11	43±14	0.47
Median (range)	45 (13-75)	47 (24-75)	46 (19-68)	44 (13-68)	
Serum HBV DNA (log copies/mL)					
Mean±SD	7.1±1.4	7.0±1.5	6.9±1.4	7.3±1.3	0.34
Median (range)	7.3 (2.6-10.3)	7.1 (3.4-9.8)	7.1 (4.2-9.1)	7.5 (2.6-10.3)	
ALT (IU/L)					
Mean±SD	143.9±189.4	112.6±117.8	163.1±172.6	150.9±228.5	0.46
Median (range)	88.5 (10-1368)	70 (10-514)	107 (17-699)	88.5 (18-1368)	
LC (compensated)	68 (47)	18 (46)	17 (44)	33 (49)	0.89

SD, standard deviation.

Table 2. Changes of HBV DNA Level (log copies/mL) from Baseline

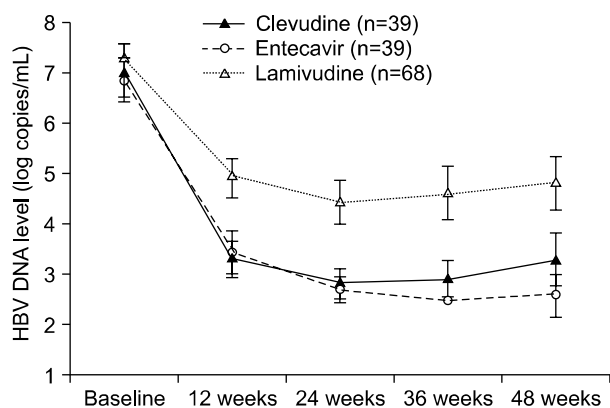
HBV DNA (log copies/mL)	Clevudine (n=39)	Entecavir (n=39)	Lamivudine (n=68)	p-value
At baseline	7.0±1.5	6.9±1.4	7.3±1.3	0.34
Change from baseline				
12 weeks	-3.7±1.2*	-3.5±1.7*	-2.3±1.5 [†]	<.0001
24 weeks	-4.3±1.5*	-4.3±1.5*	-2.7±1.6 [†]	<.0001
36 weeks	-4.2±1.6*	-4.5±1.4*	-2.6±2.1 [†]	<.0001
48 weeks	-3.8±2.2*	-4.5±1.9*	-2.5±2.1 [†]	<.0001

* The mean±SD, values (*) are different from another scripts ([†]) (p<0.05).

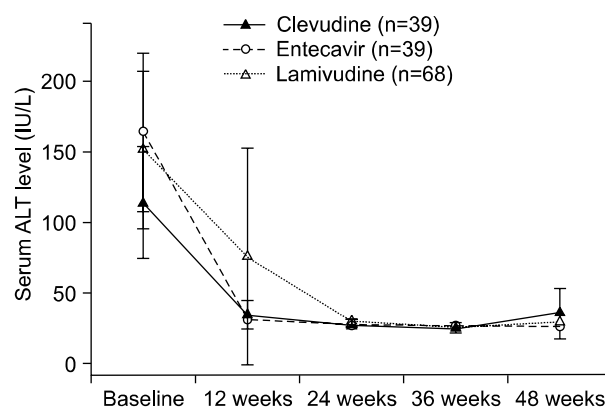
[†] The mean±SD, values ([†]) are different from another scripts (*) (p<0.05).

Table 3. Changes of Serum ALT Level (IU/L) from Baseline

Serum ALT (IU/L)	Clevudine (n=39)	Entecavir (n=39)	Lamivudine (n=68)	p-value
At baseline	112.6±117.8	163.1±172.6	150.9±228.5	0.46
Change from baseline				
12 weeks	-73.2±118.6	-128.1±170.4	-86.2±227.2	0.41
24 weeks	-87.4±121.8	-125.6±164.4	-117.0±191.3	0.58
36 weeks	-88.1±120.0	-126.6±160.9	-141.7±257.8	0.43
48 weeks	-77.6±98.8	-137.2±173.3	-121.2±230.6	0.35

**Fig. 2.** Changes of HBV DNA level (log copies/mL) from baseline through the 48 weeks.

Mean±95% confidence interval plot of HBV DNA level (log copies/mL) according to PCR through 48 weeks by groups treated with clevudine, entecavir and lamivudine. p-values were derived from ANOVA for the comparison of change from baseline by groups.

**Fig. 3.** Changes of serum ALT level (IU/L) from baseline through the 48 weeks.

Mean±95% confidence interval plot of serum ALT level (IU/L) through 48 weeks by groups treated with clevudine, entecavir and lamivudine. p-values were derived from ANOVA for the comparison of change from baseline by groups.

음전화율(300 copies/mL 이하)을 비교하였을 때 치료 48주째 E군이 C, L군에 비하여 유의하게 HBV DNA 음전화율이 높았다(p<0.001). ALT 정상화율, HBeAg 소실률, 혈청 전환율은 C군과 L군에서 통계적 유의한 차이가 없었고 C군과 E군에서도 차이가 없었다(Table 4). 간경변(LC) 및 비간경변(non-LC) 환자군에서 치료 48주째 HBV DNA 평균 감소율을 각각 비교하였을 때 C, E군에서 L군에 비하여 유의하게 HBV DNA 평균 감소율이 우수하였다. 그리고 이러한 항바

이러스 효과는 LC군에 비하여 non-LC군에서 보다 강력한 것으로 보인다(LC vs. non-LC, p=0.036 vs. p<0.001). 한편 C군과 E군간 HBV DNA 평균 감소율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 5). ALT의 평균값의 변화는 LC 및 non-LC군에서 세 군 간의 유의한 차이가 보이지 않았다(Table 6). 치료 48주째 바이러스 돌파현상이 C군에서 8명(21%), E군에서는 1명(3%), L군에서는 17명(25%)에서 나타났다(Table 7). 그러나 생화학적 돌파현상은 C, E, L군 모두

Table 4. Virologic, Biochemical, and Serologic Response at 48 Weeks

Variable	Clevudine (n=39)	Entecavir (n=39)	Lamivudine (n=68)	p-value
HBV DNA <300 (copies/mL) (%)	14 (39)*	20 (69) [†]	18 (27)*	<.0001 [‡]
ALT <35 (IU/L)	32 (82)	28 (74)	48 (71)	0.46
Loss of HBeAg	5 (13)	12 (31)	16 (24)	0.15
Seroconversion	4 (10)	9 (23)	11 (17)	0.32

* Rates of undetectable serum HBV DNA, value (*) is different from another script ([†]) (p<0.0001).

[†] Rates of undetectable serum HBV DNA, value ([†]) is different from another script (*) (p<0.0001).

[‡] Fisher's chi square test was employed for comparison between groups (*, [†]).

Table 5. Changes of HBV DNA (log copies/mL) from Baseline

HBV DNA (log copies/mL)	Non-LC				LC			
	Clevudine (n=21)	Entecavir (n=22)	Lamivudine (n=35)	p-value	Clevudine (n=18)	Entecavir (n=17)	Lamivudine (n=33)	p-value
At baseline	8.0±1.2*	7.0±1.6 [†]	7.8±1.1* [†]	0.042	5.9±1.2	6.7±1.1	6.8±1.3	0.058
Change from baseline								
12 weeks	-4.3±1.0*	-3.7±2.0*	-2.5±1.7 [†]	0.0010	-3.1±1.0*	-3.3±1.1*	-2.0±1.3 [†]	0.0013
24 weeks	-5.0±1.1*	-4.5±1.5*	-2.9±1.6 [†]	<0.0001	-3.4±1.4*	-3.9±1.4*	-2.6±1.6 [†]	0.015
36 weeks	-5.0±1.1*	-4.8±1.4*	-2.7±2.3 [†]	<0.0001	-3.2±1.6	-4.0±1.4	-2.6±1.9	0.070
48 weeks	-4.±1.2*	-4.8±2.3*	-2.5±2.2 [†]	<0.0001	-2.5±2.6*	-4.2±1.2*	-2.5±2.0 [†]	0.036

* Mean changes of the HBV DNA levels from baseline, values (*) are different from another scripts ([†]).

[†] Mean changes of the HBV DNA levels from baseline, values ([†]) are different from another scripts (*).

Table 6. Changes of Serum ALT (IU/L) from Baseline

Serum ALT (IU/L)	Non-LC				LC			
	Clevudine (n=21)	Entecavir (n=22)	Lamivudine (n=35)	p-value	Clevudine (n=18)	Entecavir (n=17)	Lamivudine (n=33)	p-value
At baseline	140.8±117.6	229.2±200.6	198.7±271.2	0.41	79.6±112.3	77.6±58.0	100.3±161.4	0.79
Change from baseline								
12 weeks	-94.0±121.9	-183.7±200.3	-103.3±264.4	0.32	-50.1±113.6	-50.2±64.3	-67.3±180.3	0.89
48 weeks	-113.0±118.5	-204.1±298.0	-172.7±270.8	0.39	-36.4±44.0	-45.2±60.0	-66.6±165.7	0.67

Table 7. Viral Breakthrough

Viral breakthrough	Clevudine (n=39)	Entecavir (n=39)	Lamivudine (n=68)	p-value
12 weeks	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0.53
24 weeks	2 (5)	0 (0)	2 (3)	0.38
36 weeks	3 (8)	0 (0)	7 (10)	0.10
48 weeks	8 (21)*	1 (3) [†]	17 (25)*	0.0060 [‡]

* Patient suffered from viral breakthrough, value (*) is different from another script ([†]) (p<0.0060).

[†] Patient suffered from viral breakthrough, value ([†]) is different from another script (*) (p<0.0060).

[‡] Fisher's chi square test was employed for comparison between groups (*, [†]).

에서 나타나지 않았다. 치료 48주째에 C군에서 creatine kinase (CK) 상승 및 근육병증을 보인 환자가 1명(2.56%)있었다. 그 외 C, E, L 군에서 특이한 부작용은 보이지 않았다. 비록 본 연구가 후향적 연구로서 부작용이나 효과를 비교하기에는 대상환자수가 적고 탈락률이 많으며 추적기간이 짧다는 한계점을 가지고 있으나, 48주 간 추적한 초치료 대상자들에 대하여 clevudine은 lamivudine에 비하여 강력한 항바이러스 효과를 나타내었고 entecavir와는 유의한 차이가 없었으며 이는 간경변으로 진행되기 전 만성 B형 간염환자에서 더욱 효과적인 것으로 나타났다.

고 찰

Lamivudine 치료는 간의 조직학적 소견을 호전시키고 간경변의 Child-Pugh 점수를 감소시키며 간암의 발생을 줄일 수 있다고 알려져 있다. 이것은 B형 간염 바이러스를 효과적으로 억제시켜 간의 괴사성 염증과 섬유화를 막기 때문이다. 그러나 lamivudine에 대한 약제내성은 치료기간과 비례하여 그 출현 빈도가 점차 증가하는데, 1년 투여 시 약 14-32% 발생하고 점차 그 빈도가 증가하여 3년 투여 시에는 50% 이상에서 내성이 발생되었다.⁸⁻¹⁰ 한편 entecavir는 lamivudine에 비하여 훨씬 더 효과적으로 바이러스 복제를 억제하고 내성변이가 없으며 부작용이 적어 만성 B형 간염 환자에서 1차 치료제로 고려되었다. 그러나 투여 종료 후에는 간염의 악화가 빈번하다고 보고하였다.^{11,12} Clevudine은 국내에서 처음으로 개발된 경구용 L-뉴클레오시드로서 임상 연구를 거쳐 위약군에 비하여 만성 B형 간염에서 강력한 항바이러스 효과가 검증되었고 약물 투여 종료 6개월 후에도 치료 효과가 일정부분 지속되는 항바이러스제로 보고된 바 있다.¹⁴⁻¹⁷ Clevudine의 12개월 평균 HBV DNA 감소 정도가 4.4 log₁₀ copies/mL였고¹⁸ 아직까지 clevudine과 lamivudine의 바이러스 증식 억제 효과를 비교한 논문은 없었다. 본 연구에서 HBeAg 양성 환자에서 살펴보았을 때 clevudine의 바이러스 증식 억제 효과가 lamivudine에 비하여 우수하였고 clevudine과 entecavir 간의 효과는 차이가 없었다. Entecavir가 lamivudine에 비하여 ALT 정상화율에서 우수하다는 보고가 있었으나¹² 이번 연구에서는 C, E, L군의 ALT 정상화 효과가 모두 우수하였고 C, E, L군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. HBeAg 소실율과 혈청 전환율에서도 세 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 이것은 이전의 연구에서 clevudine 1년 치료 후 HBeAg 혈청전환율 16%¹⁸에 비하여 이 연구에서는 10%를 보였는데 이는 바이러스 돌파율의 차이로 인한 결과일 것으로 보인다(10.0%¹⁸ vs. 21%). 바이러스 돌파현상은 C군에서 24주째 2명(5%), 36주째 3명(8%), 48주째 8명(21%)에서 나타났다. 내성이 생기면 바이러스 돌파현상이 먼저 생기고 대부분 그 이후에 ALT가 상승하며 일부 심한 간염의 악화를 동반할 수 있는데,¹ 이번 연구에서는 비록 C군에서 바이러스 돌파현상이 나타났으나 drug related mutation이 생기지 않았고 ALT 증가도 없었다. 바이러스 돌파의 원인으로는 약물의 복용량, 환자들의 순응도 및 아직 밝혀지지 않은 돌연변이 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 48주 동안 생화학적 돌파 현상은 C, E, L군 모두에서 일어나지 않았고 clevudine 48주 치료에서 내성은 나타나지 않았다. 그러나 C군에서 HBV DNA 감소율이 36-48주째에 줄어들고 있으므로(Table 2, Fig. 2) clevudine 투약이 48주

이상 장기간 지속된다면 내성출현 및 생화학적 돌파현상이 가능할 수 있다. Clevudine을 장기간 사용하면 미토콘드리아 DNA 복제와 관련 있는 DNA polymerase를 억제하기 때문에 결과적으로 미토콘드리아 DNA를 고갈시켜 근육괴사를 동반한 근육병증을 유발한다는 보고가 있었다.¹⁹ 이번 연구에서 clevudine 투약 48주째에 계단오르기가 힘들 정도의 근육통을 동반하고 CK 상승(정상 상한가 3배 이상) 환자가 1명(2.56%)있었고, 근육 관련 증상이 없고 운동과 무관한 CK 상승(정상 상한가 3배 이상) 환자가 1명(2.56%)있었다. 모두 약제 중단 2-4주 후 증상과 CK값은 정상화되었다. 치료 48주째 비간경변 환자군에서 clevudine은 lamivudine에 비하여 유의하게 HBV DNA 평균 감소율이 우수하였고($p < 0.001$) 간경변 환자군에서도 유의하게 HBV DNA 평균 감소율의 차이를 보였다($p = 0.036$). 그러나 이번 연구에서 lamivudine에 비하여 clevudine의 항바이러스 효과는 간경변으로 진행된 환자군보다 비간경변 환자군에서 더욱 뚜렷하게 나타났다($p < 0.001$ vs. $p = 0.036$). 따라서 만성 B형 간염환자에서 다른 항바이러스제와 마찬가지로 간섬유화가 진행되기 전에 clevudine을 사용하는 것이 좋겠다. HBeAg 양성 만성 B형 간염 환자들에서 clevudine의 48주 초치료 효과는 lamivudine과 비교하여 강력한 항바이러스 효과를 보이며 entecavir와 유의한 차이는 없었다. 또한 내성 및 부작용의 빈도가 낮아 entecavir와 함께 만성 B형 간염환자의 항바이러스제로서 1차 치료제로 고려된다. 그러나 일부에서 투약 48주 이후 근육병증의 부작용을 보였다. 이번 연구는 후향 연구로서 부작용이나 효과를 비교하기에는 대상환자수가 적고 탈락률이 많으며 추적기간이 짧다. 따라서 장기간의 치료효과, 투여 용량 결정, 내성 발현과 부작용에 대한 다기관 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다. 또한 이번 연구에서 비대상성 간경변 환자 또는 간암환자의 탈락률이 높으므로 이에 대한 항바이러스 약제의 효과에 대하여 장기간 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 만성 B형 간염환자에서 clevudine 치료는 임상시험을 통해 강력한 항바이러스 효과가 입증되었다. 이번 연구는 치료 경험이 없는 만성 B형 간염환자에서 clevudine (C)의 치료효과를 entecavir (E) 및 lamivudine (L)과 비교하여 후향적으로 분석해 보고자 하였다. **대상 및 방법:** 동아대학교 병원에 내원하여 초치료로 clevudine, entecavir, lamivudine을 각각 복용한 HBeAg 양성 만성 B형 간염환자 146명을 대상으로 하였다. 환자군은 C군(39명), E군(39명), L군(68명)으로 분류하여 각각 clevudine 30 mg/일, entecavir 0.5 mg/일, lamivudine 100 mg/일을 48주 이상 지속적으로 투약하였

다. 치료 효과의 분석은 치료 약제의 바이러스 반응으로서 HBV DNA 감소, 생화학적 반응으로서 ALT의 정상화, 혈청학적 반응으로서 HBeAg 소실 및 혈청 전환율을 측정하였다. HBV DNA는 hybrid capture법, real-time PCR법을 사용하여 측정하였다. **결과:** 치료 전 C, E, L 투약군의 평균 HBV DNA, ALT, 나이, 성별의 차이는 없었다($p>0.05$). HBV DNA 음전화는 HBV DNA가 300 copies/mL 미만으로 감소한 경우로 하였고 ALT 정상화는 35 IU/L 미만으로 감소한 경우로 하였다. 치료 48주째 C, E, L군의 평균 HBV DNA 감소는 각각 -3.8 ± 2.2 , -4.5 ± 1.9 , -2.5 ± 2.1 log copies/mL이었으며 C와 E군에서 L군에 비하여 강력한 항바이러스 효과를 보였고 C, E군 간의 유의한 차이는 없었다. 치료 48주째 ALT의 평균값은 C, E, L군에서 각각 정상화를 보였으며 세 군간의 유의한 차이가 보이지 않았다. 치료 48주째 DNA 음전화율은 E군에서 C, L군에 비하여 유의하게 높았고 ALT 정상화율, HBeAg 소실율, 혈청 전환율은 C, E, L군에서 통계적 유의한 차이가 없었다. C군에서 투약 24주째 5%, 48주째 21%에서 바이러스 돌과 현상이 나타났으나 생화학적 돌과현상은 없었다. C군에서 치료 48주째 CK 상승 및 근육통을 보인 환자가 1명(2.56%)이었다. 비간경변 환자군과 대상성 간경변 환자군 간 치료 48주째 평균 DNA 감소율을 비교하였을 때, lamivudine에 비하여 clevudine의 항바이러스 효과는 간경변으로 진행된 환자군보다 비간경변 환자군에서 더욱 뚜렷하게 나타났다($p<0.001$ vs $p=0.036$). **결론:** HBeAg 양성인 만성 B형 간염 환자들에서 초치료제로서 clevudine은 48주간 lamivudine과 비교하여 강력한 항바이러스 효과를 보이며 이는 간경변 환자와 비교하여 비간경변 환자에서 더욱 뚜렷하다. 비록 효과나 부작용을 비교하기에 추적기간이 짧은 후향 분석이나 clevudine과 entecavir의 항바이러스 효과는 차이가 없었다.

색인단어: 클레부딘, 엔테카비어, 라미부딘, 만성 B형 간염

참고문헌

- Cheong JY. Management of chronic hepatitis B in treatment-naïve patients. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:338-345.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Chen G, Lin WY, Shen FM, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Viral load as a predictor of mortality from hepatocellular carcinoma and chronic liver disease in chronic hepatitis B infection. Abstract 477. 40th EASL. April 13-17, 2005. Paris, France.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
- Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-1319.
- Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-264.
- Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
- Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- Sherman M, Yurdaydin C, Simek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008;48:99-108.
- Lim SG, Leung N, Hann HW, et al. Clinical trial: a phase II, randomized study evaluating the safety, pharmacokinetics and anti-viral activity of clevudine for 12 weeks in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1282-1292.
- 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 weeks of clevudine therapy. *Intervirology* 2007;50:296-302.
- Yoo BC, Kim JH, Chung YH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:1172-1178.
- Yoo BC, Kim JH, Kim TH, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B

- with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology* 2007; 46:1041-1048.
18. Lee HJ, Eun JR, Lee CH, et al. Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases. *Korean J Hepatol* 2009;15:179-192.
19. Seok JI, Lee DK, Lee CH, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology* 2009;49:2080-2086.
-