

ORIGINAL ARTICLE

클레부딘 근육병증이 발생한 만성 B형간염 환자들에서 엔테카비어 전환 치료의 효과

이지원, 이영준, 이종준, 김정호, 정영걸, 권오상, 최덕주, 김연수, 김주현

가천의과학대학교 가천대 길병원 내과학교실

Efficacy of Entecavir Switching Therapy in Chronic Hepatitis B Patients with Clevudine-induced Myopathy

Ji Won Lee, Young Jun Lee, Jong Joon Lee, Jung Ho Kim, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Duck Joo Choi, Yun Soo Kim and Ju Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

Background/Aims: Clevudine is a potent antiviral agent against HBV. However, long-term clevudine therapy may cause myopathy. This study was carried out to identify the efficacy of entecavir switching therapy in chronic hepatitis B patients experiencing clevudine-induced myopathy.

Methods: One hundred forty six patients with chronic hepatitis B treated with 30 mg of clevudine per day for 73 weeks (range, 36-132 weeks) were enrolled. Among them, clevudine-induced myopathy occurred in 21 patients (14.4%) which was diagnosed if the patients had symptoms related to myopathy with concurrent CK and AST elevation. All the patients who were diagnosed as clevudine-induced myopathy stopped the therapy, and 17 patients (81%) were switched to entecavir 0.5 mg.

Results: The patients with clevudine-induced myopathy were switched to entecavir 0.5 mg for median 68 weeks, and all of them showed disappearance of clinical myopathic symptoms and normalization of CK and AST level within median 2.2 months. Eight patients (47%) were HBeAg positive before entecavir treatment, and HBeAg seroconversion was achieved in 2 patients (25%). HBV DNA level was elevated in 3 patients (17.6%) at the time when the patients were diagnosed as myopathy, all of them achieved virological response with entecavir switching therapy. ALT level was elevated in 3 patients (17.6%) before entecavir treatment, all of them showed normalization of ALT level. During entecavir therapy, genotypic resistance to entecavir or virological breakthrough was not noted.

Conclusions: In chronic hepatitis B patients experiencing clevudine-induced myopathy, switching to entecavir 0.5 mg per day showed a resolution of myopathy and adequate viral suppression. (Korean J Gastroenterol 2013;61:30-36)

Key Words: Clevudine; Entecavir; Chronic hepatitis B; Muscular diseases

서 론

우리나라는 전체 인구의 3.7%가 B형간염 바이러스 보유자
로,¹ 만성 간질환에 의한 사망원인은 대부분 간경변에 의한
합병증 및 간암이다. 항바이러스 치료의 중요 목표는 만성 바

이러스성 간염에서 간경변으로의 진행을 억제하고 간암 발생
을 예방하는 것이다. 대만에서 시행된 REVEAL-HBV 연구에
서는 ALT 수치와 무관하게 10⁴ copies/mL 이상의 혈청 HBV
DNA 농도가 간경변과 간암의 강력한 위험인자이고, HBV
DNA 농도와 간암 발생률 간에 상관관계가 있으며,^{2,3} 특히

Received July 7, 2012. Revised September 5, 2012. Accepted September 25, 2012.

© 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 남동대로 774번길 21, 가천대학교 길병원 내과

Correspondence to: Yun Soo Kim, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: kimys@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

HBeAg이 양성인 경우 간경변 및 간암 발생의 위험인자가 될 수 있다고 밝혔다.⁴ 이러한 이유로 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상인 환자들은 항바이러스 치료를 고려할 수 있다.

피리미딘 뉴클레오시드 유사체인 클레부딘(1-[2-deoxy-2-fluoro-b-L-arabinofurano-syl] thymidine; L-FMAU)은 클레부딘 5'-삼인산의 형태로 HBV 중합효소를 방해하여 HBV 복제과정에 경쟁적으로 작용함으로써 강력한 증식 억제 효과를 나타낸다.^{5,6} 또한 클레부딘은 간세포 내의 covalently closed circular DNA (cccDNA)를 감소시켜 투여 중단 후에도 일정 기간 항바이러스 효과가 지속된다고 알려져 있다.⁷⁻¹⁰

클레부딘 효과에 관하여 많은 연구가 진행되어 왔는데, Yang 등¹¹의 연구에서는 평균 51주간 클레부딘 치료 중 바이러스 반응은 48주째 76%를 보였고 생화학 반응은 90%, HBeAg 혈청전환은 30%를 보였다. Kim 등¹²의 연구에서는 48주간 클레부딘을 투여한 후 HBV DNA 농도가 치료 전보다 $4.34 \log_{10}$ copies/mL 감소하였고 바이러스 반응은 83.8%의 환자에서 나타났었는데 HBeAg 양성군에서는 76.6%, 음성군에서는 96.3%이었다.

그러나 1년 이상의 클레부딘 장기 치료 시에는 부작용으로 근육병증이 발생할 수 있다고 보고되고 있다.¹³⁻¹⁵ 클레부딘 근육병증은 클레부딘이 DNA 중합효소를 억제함으로써 미토콘드리아 DNA 고갈을 일으켜 발생하는 것으로 알려져 있으며 근육 관련 증상이 뚜렷하고 CK (크리아티닌 인산활성효소)가 상승하면 진단할 수 있는데 이전의 연구에서 1년 이상 클레부딘 치료를 하였을 때 약 15%에서 발생한다고 보고하였다.^{14,16-18} 클레부딘 근육병증 발생 시 적절한 항바이러스 작용을 유지하면서 근육병증을 유발하지 않는 약제를 투여하여야 하는데 아직 이에 대한 연구는 없는 상태이다.

엔테카비어는 디옥시구아노신의 카르보사이클릭 유사체(carbocyclic analogue of 2-deoxyguanosine)로서 중합효소의 시동(priming), 역전사 과정 및 DNA 합성과정의 세가지 과정에 작용하여 DNA 복제를 억제한다.¹⁹⁻²¹ Chang 등²²의 HBeAg 양성 환자를 대상으로 52주간 엔테카비어와 라미부딘 치료 후 비교한 연구에서 혈중 HBV DNA농도는 각각 $6.9 \log_{10}$ copies/mL과 $5.4 \log_{10}$ copies/mL 감소하였고 바이러스 반응은 각각 67%와 36%를 보였다. Lai 등²³의 HBeAg 음성 환자를 대상으로 48주간 엔테카비어와 라미부딘 치료 후 비교한 연구에서도 HBV DNA농도는 각각 $5.0 \log_{10}$ copies/mL과 $4.5 \log_{10}$ copies/mL 감소하였고 바이러스 반응은 각각 90%와 72%를 보였다. 또한 이들의 연구에서 엔테카비어 치료 중에 CK의 상승이나 근육관련 증상이 보고되지 않았 다.^{22,23}

Kim 등¹⁵의 연구에서 클레부딘 근육병증 발생 이후 엔테카비어로의 전환치료 후 HBV DNA 음전이 유지되었던 증례보

고가 있었고, Tak 등¹⁷의 연구에서 클레부딘 근육병증이 발생한 15명의 환자 중 9명에게 엔테카비어 전환치료를 하였으나 이후의 항바이러스 효과에 관하여 논의된 바는 없었다. 이번 연구는 만성 B형간염 환자에서 클레부딘 치료 중 근육병증이 발생한 환자들을 대상으로 엔테카비어로의 전환치료 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

이번 연구는 클레부딘 투여 후 근육병증이 발생한 환자와 발생하지 않은 환자를 비교한 후향적 비무작위 비교 연구로, 2007년 1월부터 2010년 10월까지 가천대학교 길병원 소화기 내과에서 만성 B형간염으로 하루 클레부딘 30 mg을 투여한 146명의 환자들을 대상으로 하였다. C형간염 또는 human immunodeficiency virus 감염이 혼재되었거나, 비대상성 간경변 환자, 간암환자, 임산부, 만성 신질환자, 악성종양 및 스테로이드 사용환자, 중증의 타 질환 동반환자는 대상에서 제외하였다.

치료 효과는 다음과 같이 분석하였다. HBV DNA 소실(바이러스 반응) 및 감소 정도를 관찰하였으며 HBeAg 혈청반응은 HBeAg 소실 및 혈청 전환으로, 그리고 생화학적 반응은 ALT의 정상화로 측정하였다. 부분 바이러스 반응은 약물 복용 순응도가 좋으면서 HBV DNA가 치료 전보다 $1 \log_{10}$ IU/mL 이상 감소하였으나 6개월 이상 HBV DNA가 검출되는 경우로 정의하였다.

HBeAg, anti-HBe 검사는 enzyme immunoassay 방법(Dade Behring, Malburg, Germany)을 이용하였고 혈청 HBV DNA 정량은 2007년 1월부터 9월까지 Versant HBV DNA 3.0 assay (분석감도: 5.86×10^2 - 2.93×10^7 IU/mL), 2007년 10월부터 2010년 10월까지 Abbott real-time PCR (분석감도: 15 - $9 \log_{10}$ IU/mL)을 통한 중합효소 연쇄반응법을 이용하였으며 HBV DNA 음전은 HBV DNA 농도가 15 IU/mL 이하일 경우로 하였다. 정상 AST와 ALT 기준은 모두 40 IU/L 이하로 하였다. HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, 그리고 ALT는 12주 간격으로 검사를 시행하였다. 약물 치료 도중 정상화되었던 ALT가 다시 정상 상한치 이상으로 측정될 때 '생화학적 돌파'로 정의하였고, 약물 치료 도중 12주마다 확인한 평균 HBV DNA 값이 최저치의 10배 이상 증가 시에 '바이러스 돌파'로 정의하였다.

클레부딘으로 인한 근육병증은 근육 관련 증상이 있으면서 CK 상승(정상 상한가 3배 이상) 및 AST 상승이 동반된 경우에 진단하였고,^{16,18} 클레부딘으로 인한 근육병증을 진단받은 환자들은 클레부딘의 복용을 중단하고 하루 엔테카비어 0.5 mg을 복용하도록 하였다. 근육병증의 소실은 CK와 AST가

정상화되고, 근육 관련 증상이 모두 사라졌을 때로 정의하였다.

클레부딘 투여 중 바이러스 돌파현상을 보인 환자에서는 제한효소 절편 질량 다형성법(restriction fragment mass polymorphism; RFMP assay)을 이용하여 rt180과 rt 204의 변이를 평가하고 기술하였다.

모든 통계분석은 SPSS 프로그램 ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 결과는 중앙값 \pm 표준오차로 표시하였다. 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

이번 연구는 연구윤리위원회의 승인을 통과하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

만성 B형간염으로 클레부딘을 투여받은 환자는 총 146명으로 평균 73주간 투여받았다. 연령은 평균 42.2세(22-76세)였으며 남성비율은 61.6%이었다. 클레부딘 치료 전 혈청 AST, ALT의 중앙값은 188.2 IU/L (27-2,817 IU/L)와 265.3 IU/L (16-2,357 IU/L)였고 혈청 HBV DNA 중앙값은 7.4 log₁₀ IU/mL (2.1-8.6 log₁₀ IU/mL), HBeAg 양성 84명(57.5%), anti-HBe 양성은 59명(40.4%)이었으며, 3명(2.1%)은 HBeAg, anti-HBe가 모두 양성하였고, 6명(4.1%)은 HBeAg, anti-HBe가 모두 음성이었다(Table 1).

2. 클레부딘의 생화학적, 바이러스적 효과

클레부딘 치료 후에 혈청 ALT 정상화율은 치료 12주 54%, 24주 72%, 48주 87%, 72주 87%, 그리고 96주에 90%를 보였

다(Fig. 1A). HBV DNA 음전율은 치료 12주 18%, 24주 44%, 48주 71%, 72주 및 96주에 75%를 보였으며(Fig. 1B), 치료 전 84명의 HBeAg 양성 환자 중 HBeAg 혈청전환은 치료 12주에 21%, 24주 23%, 48주 44%, 72주 49%, 96주 49%에서 관찰되었다(Fig. 1C). 클레부딘 내성은 치료 24주 1명(0.6%), 치료 48주 8명(5.4%), 72주 16명(10.9%)에서 발생하였고 마지막 96주까지 총 21명(14.3%)에서 발생하였다(Fig. 1D). 내성 변이의 유형은 12명의 환자에서 rtM204I, 6명의 환자에서 rtM204I-rtL180M였으며, 그 외에도 rtM204V-rtL180M, rtM204I/V-rtL180, rtM204I-rtA181T가 각각 1명의 환자에서 보였다.

3. 클레부딘 근육병증의 임상양상

클레부딘 근육병증은 치료 시작 18주째 처음 진단되었고 점차 발생이 증가하여 94주에 총 146명 중 21명(14.4%)이 진단되었다(Fig. 2). 근육병증이 발생한 환자군과 발생하지 않은 환자군 간의 치료 전 나이, 성별분포, 치료 전 혈청 AST, ALT, HBV DNA 및 HBeAg 양성률, 간경변 비율 등을 비교하였을 때 유의한 차이는 없었고 클레부딘 내성과 근육병증과는 유의한 연관성을 보였다(Table 2).

근육병증의 증상은 8명(38.1%)의 환자에서 근력 저하, 5명(23.8%)에서 사지통증, 그리고 1명(4.8%)의 환자가 피로감을 호소하였다. 그리고 신체적 제한은 9명(42.9%)의 환자가 계단을 오르기 힘들었고, 3명(14.3%)의 환자가 운동능력 감소를 호소하였으며 2명(9.5%)의 환자가 앉았다가 일어서는 것이 불가능하였다. 진단 당시 환자들의 평균 CK는 551.4 \pm 314.5 IU/L (210-1,262 IU/L), AST는 54.4 \pm 46.3 IU/L (27-221 IU/L)이었다(Table 3).

4. 엔테카비어 전환치료에 따른 근육병증 개선 효과 및 바이러스, 생화학 반응

클레부딘 근육병증을 진단받은 총 21명의 환자 중 17명(81%)은 평균 68주 동안 엔테카비어 0.5 mg을 투여받았고, 다른 4명의 환자는 엔테카비어 투여를 거부하여 클레부딘을 중단 후 경과 관찰하였다(Fig. 3).

엔테카비어 투여 전 ALT 중앙값은 31.5 \pm 15.5 IU/L (17-79 IU/L)였으며 HBeAg은 17예 중 7예(41.2%)에서 양성이었다. 17예의 HBV DNA 중앙값은 45,358 \pm 15,686 IU/mL이었고 HBV DNA는 17예 중 3예(17.6%)에서 양성이었으며 17예 모두 클레부딘에 내성이 아니었다(Table 3).

환자들은 평균 68주 동안 엔테카비어를 투여받았고 평균 2.2개월 이내에 모든 환자에서 근육 증상이 소실되었으며 CK와 AST값이 정상화되었으나 두 명의 환자에서 각각 5개월, 6개월이 걸렸다. 엔테카비어 투여 전 ALT값이 증가되어 있었던 3명(17.6%)의 ALT값은 엔테카비어 투여로 모두 정상화되

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients

Characteristic	Value
Age (yr)	42.2 \pm 10.4 (22-76)
Gender (male)	90 (61.6)
BMI (kg/m ²)	24.0 \pm 3.1 (17.5-32.7)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	7.4 \pm 7.2 (2.1-8.6)
HBeAg positive	84 (57.5)
Anti-HBe positive	59 (40.4)
AST (IU/L)	188.2 \pm 289.5 (27-2,817)
ALT (IU/L)	265.3 \pm 345.9 (16-2,357)
Albumin (g/dL)	4.1 \pm 0.5 (2.8-5.1)
Bilirubin (mg/dL)	2.0 \pm 3.8 (0.2-29.3)
Prothrombin time (sec)	13.1 \pm 2.0 (10.1-27.2)
Platelet count (10 ³ /mm ³)	193.1 \pm 74.4 (13-383)
Liver cirrhosis	36 (23.5)

Values are presented as mean \pm SD (range) or number (%).

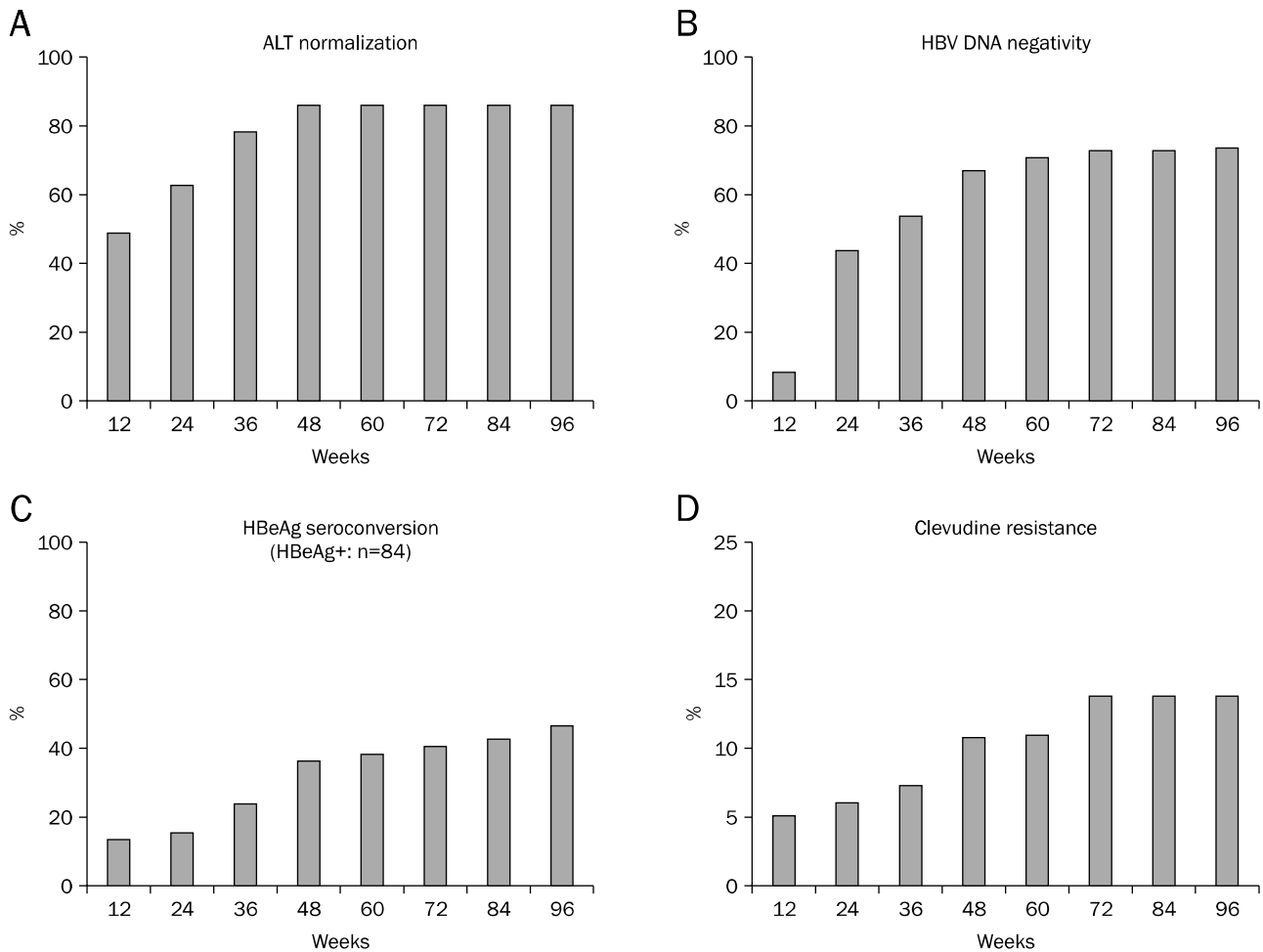


Fig. 1. Cumulative incidence of biochemical, virologic, serologic responses and drug resistance during clevudine therapy.

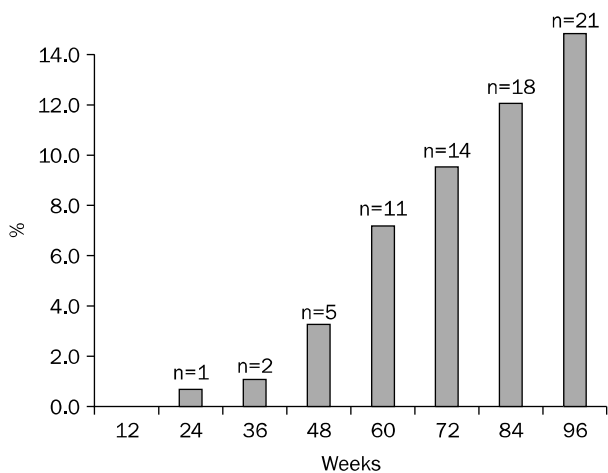


Fig. 2. Cumulative incidence of clevudine myopathy. Clevudine-induced myopathy occurred in 21 patients (14.4%) as early as 18 weeks and gradually increased during the treatment of 64 weeks.

었고, HBeAg 양성이었던 8명(47%) 중 anti-HBe로의 혈청전환은 2명(25%)에서 나타났다. 엔테카비어 투여 전에 HBV

DNA가 양성이었던 3명(17.6%)은 4.9×10^5 , 2.7×10^5 , 1.4×10^2 IU/mL로 상승되어 있었으며 엔테카비어 전환치료 후 모두 음전되어 바이러스 반응을 보였다(Fig. 4A). 또한 클레부딘 투여로 바이러스 반응을 보였던 나머지 14명의 환자도 엔테카비어 투여 중에 지속적으로 HBV DNA 음전상태를 유지하였다(Fig. 4B). 엔테카비어 치료 중에는 내성 발생이나 바이러스 돌파현상은 관찰되지 않았다. 한편 엔테카비어 투여를 거부하고 항바이러스 치료를 받지 않았던 4명의 환자는 추적 검사시 모두 HBV DNA가 재상승되었다.

고찰

이번 연구에서는 클레부딘 치료 후에 바이러스 반응이 치료 48주에 71%, 96주에 75%를 보였고 생화학적 반응은 치료 48주에 87%, 96주 90%를 보였다. 또한 HBeAg 혈청 전환은 치료 12주 21%, 24주 23%, 48주 44%, 72주 이후 49%의 환자에서 일어나 클레부딘의 강한 항바이러스 작용을 확인할 수

Table 2. Comparisons of Baseline Characteristics between Patients with Clevudine-induced Myopathy and without Myopathy

Characteristic	Myopathy(+) (n=21)	Myopathy(-) (n=125)	p-value
Age (yr)	43±8.7 (27-58)	41.8±10.5 (22-76)	0.38
Gender (male)	9 (42.8)	81 (64.8)	0.18
BMI (kg/m ²)	24.1±2.82 (19.4-28.2)	24.0±3.23 (17.5-32.7)	0.48
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	7.4±7.4 (3.2-8.6)	7.4±7.1 (2.1-8.6)	0.65
HBeAg positive	16 (76.2)	68 (54.4)	0.12
Anti-HBe positive	6 (28.6)	53 (42.4)	0.12
AST (IU/L)	160.5±141.8 (27-640)	201±332.8 (28-2,817)	0.24
ALT (IU/L)	243.6.3±259.1 (34-1,373)	269.7±140 (16-2,357)	0.21
Albumin (g/dL)	4±0.47 (2.8-5.0)	4.6±0.47 (3.0-5.1)	0.29
Bilirubin (mg/dL)	1.2±0.8 (0.4-4.5)	2.3±4.4 (0.2-29.3)	0.13
Prothrombin time (sec)	12.8±1.1 (10.1-16.0)	13.2±2.2 (10.1-27.2)	0.38
Platelet count (10 ³ /mm ³)	195.1±72.0 (72-383)	192.2±75.7 (13-382)	0.84
Liver cirrhosis	4 (19.0)	32 (25.6)	0.32
Clevudine resistance	0 (0)	21 (16.8)	0.04

Values are presented as mean±SD (range) or number (%).

Table 3. Characteristics of the 17 Patients at the Time Point of Clevudine-induced Myopathy

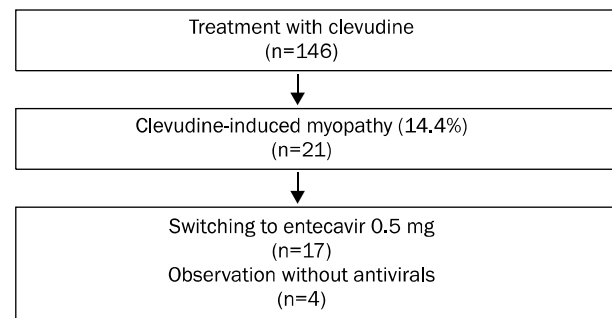
Characteristic	Value
Creatine kinase (IU/L)	551.4±314.5 (210-1,262)
AST (IU/L)	54.4±46.3 (27-221)
ALT (IU/L)	31.5±15.5 (17-79)
HBeAg, positive	8 (47)
Anti-HBe, positive	9 (53)
HBV DNA (IU/mL)	45,358±15,686 (0-493,353)

Values are presented as mean±SD (range) or number (%).

있었다. 바이러스 반응과 생화학 반응의 빈도는 이전의 48주간 클레부딘 치료 연구와 비교하여 낮은 수준이었으나 HBeAg 혈청 전환율은 Yang 등¹¹의 연구에서의 24주 13.6%, 48주 26.5%에 비하여 이번 연구에서 더 높게 나타났는데 Yang 등의 연구에서는 ALT 기저치가 184 IU/L인 것에 반해 이번 연구에서는 243 IU/L로 높았기 때문이라고 생각된다.

Kim 등¹⁶과 Ko 등²⁴의 보고에서는 평균 18.4개월의 클레부딘 치료 동안 8명(5.5%)의 환자에서 rtM204I 변이와 rtM204V-rtL180M 변이가 발생하였다. 이번 연구에서는 평균 20.7개월 동안 총 21명(14.3%)에서 바이러스 돌파가 발생하였는데, 대부분 rtM204I 변이였으며 그 다음은 rtM204I-rtL180M였고 rtM204V-rtL180M, rtM204I/V-rtL180, rtM204I-rtA181T 변이도 일부의 환자에서 발견되었다. 클레부딘 근육병증이 없는 환자들에게서 클레부딘 내성의 빈도가 높았는데 그에 관한 이유는 밝혀진 바가 없으므로 추후 이에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

클레부딘은 단기간 치료 시에는 특별한 부작용을 유발하지 않으나 장기간 치료 시에는 근육병증을 일으킬 수 있다.^{8,14} 라미부딘, 텔비부딘, 피알루리딘과 같은 뉴클레오사이드 유사체들의 부작용으로 미토콘드리아의 기능장애가 올 수 있다고

**Fig. 3.** Screening and follow-up of patients diagnosed as clevudine-induced myopathy.

알려져 있는데, 미토콘드리아의 독성은 DNA 중합효소 C를 방해하거나 미토콘드리아 DNA 돌연변이, 미토콘드리아 산화 스트레스로 발생한다.¹⁸ 클레부딘은 티로신 키나제2에 의해 인산화되어 미토콘드리아가 많은 심장이나 근육세포에 머물게 되고 장기간의 클레부딘 사용은 클레부딘-삼인산을 축적시켜 미토콘드리아 독성효과를 나타낸다.¹⁸ 근육병증은 텔비부딘 투여 시에도 나타날 수 있다. 텔비부딘 600 mg을 2년 동안 투여한 3상 연구(GLOBE trial)에서는 근육 증상 없이 3/4단계의 CK 상승(정상치의 7배)이 12.9% (88/680)에서 발생하였고 근육 증상과 CK 상승을 동반한 근육병증은 총 680명의 환자 중 2명에서 발생하였다.²⁵ 또한 Zhang 등²⁶의 연구에서도 텔비부딘 치료 후 105명 중 5명의 환자에서 0.5-5개월 사이에 CK 상승과 근육통을 동반하였다고 보고하였다.

이번 연구에서는 클레부딘으로 치료받은 환자 중 14.4%에서 클레부딘 근육병증을 진단받았으며 진단받기까지 평균 53주가 걸렸는데, 이전의 연구들에서도 클레부딘을 복용한 환자 중 4-14%에서 발생하였으며 진단받기까지 8-13개월이 걸렸다고 보고하였다.^{14,16} Seok 등¹⁴의 연구에서는 7명의 환자에

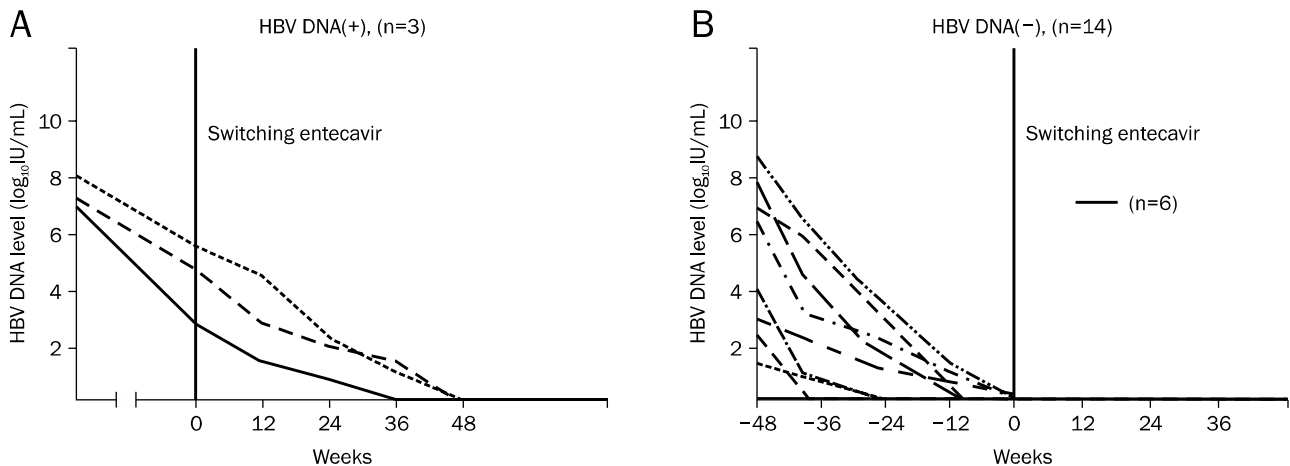


Fig. 4. Changes of HBV DNA (log₁₀ IU/mL) with entecavir switching therapy in HBV DNA-positive and HBV DNA-negative patients. (A) In 3 patients who had detectable HBV DNA at time point of myopathy, virologic response after entecavir switching therapy were noted. (B) Also 14 patients with virologic response with clevudine therapy maintained HBV DNA negativity during switching to entecavir therapy.

서 근력 저하가 발생하여 이것이 클레부딘 근육병증의 가장 흔한 증상이라고 보고하였고 Kim 등¹⁵의 증례보고에서는 2명의 환자가 근력 저하 및 계단을 오르기 힘든 징후를 보였는데, 이번 연구에서도 역시 가장 흔한 증상은 근력 저하였고 이후로 사지통증, 피로감 등이었다. 또한 가장 흔한 징후로는 계단을 오르기 힘들 정도의 근육통이었고 운동 능력의 감소 등을 보였다. 이러한 증상 및 징후는 클레부딘을 중단하고 점진적으로 모두 소실되었고, CK가 정상화되는 데에는 평균 2.2개월이 걸렸다. 클레부딘 근육병증의 근전도 소견은 신경 손상 없이 만성 근육병증만 보이는 것이 특징이다.¹⁵ 근육 조직검사 소견으로 근섬유 괴사와 염증세포 침윤이 보이며 전자현미경 검사에서 미토콘드리아 손상도 관찰될 수 있다.^{15,17}

이번 연구에서는 클레부딘 근육병증에 대한 전환 치료제로 엔테카비어를 선택하였다. 그 이유는 HBV에 대한 엔테카비어의 항바이러스 작용이 강하며 라미부딘 등의 타 약제에 부분 반응을 보인 환자에서 엔테카비어 전환투여 시에도 HBV DNA의 감소를 보이고 내성의 빈도도 낮을 뿐 아니라²⁷ 엔테카비어 장기 투여로 인한 근육병증의 부작용이 보고되고 있지 않기 때문이다.²⁸

클레부딘 근육병증을 진단받았던 환자에게 다른 항바이러스제를 투여하고 난 이후에 근육병증의 호전 여부와 바이러스 반응을 연구한 보고는 없었다. 이번 연구에서는 엔테카비어 전환치료 후 모든 환자에서 생화학 반응, 바이러스 반응을 보였으며 25%의 환자에서 HBeAg의 혈청 전환을 보였고 내성과 바이러스 돌파현상은 보이지 않았다. 특히 클레부딘 치료로 부분 바이러스 반응을 보였던 3예의 환자에서 엔테카비어 전환치료 후 바이러스 반응이 관찰되고 클레부딘에 바이러스 반응을 보였던 환자들은 전환 치료 후 모두 바이러스 반응이 유지되었다. 이는 엔테카비어의 HBV 억제에 대한 항바이러스

스 작용이 클레부딘보다 우월할 가능성을 시사한다.

이번 연구의 제한점으로는 단일기관에서 이루어진 후향적 연구이며 클레부딘으로 인한 근육병증을 진단받은 대부분의 환자에게 근전도와 근육 조직검사를 시행하지 않았다는 점이다. 또한 엔테카비어 전환치료를 했던 환자군이 소규모이므로 추후 대규모의 비교 연구가 필요할 것으로 판단된다. 그러나, 이번 연구는 클레부딘으로 인한 근육병증을 진단받은 환자에서 바이러스 억제를 위한 항바이러스제의 선택에 관하여 논의한 첫 연구라는 점에 의의가 있다고 하겠다.

결론적으로 클레부딘 근육병증이 발생한 만성 B형간염 환자에서 엔테카비어 전환 치료는 근육병증의 호전을 저해하지 않으며 B형간염 바이러스 억제에 효과적임을 알 수 있었다. 그러므로 클레부딘 사용 중에 근육관련 증상이 있는 환자는 혈청 CK 상승을 확인하여 엔테카비어 전환치료를 고려하여야 한다.

요 약

목적: 클레부딘은 HBV에 대한 강력한 항바이러스제로 장기간 사용시에는 근육병증을 일으킬 수 있다. 이번 연구는 클레부딘 근육병증을 진단받은 환자들에게 엔테카비어로 전환했을 때의 치료 효과에 관하여 후향적으로 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법: 146명의 만성 B형간염 환자가 클레부딘 30 mg을 평균 73주간 투여받았고, 21명(14.4%)의 환자에서 근육관련 증상과 CK의 상승이 동반되어 클레부딘 근육병증을 진단받았다. 그 중에서 17명(18%)의 환자가 엔테카비어 0.5 mg로 항바이러스제를 전환하였다.

결과: 클레부딘 근육병증을 진단받은 환자들은 평균 68주 동안 엔테카비어 0.5 mg으로 전환치료하였고 모든 환자에서 근

육병증 관련 증상이 사라졌으며 CK와 AST 수치가 정상화되었다. 엔테카비어 치료 전에 HBeAg 양성이었던 8명의 환자 중 2명(25%)에서 혈청전환이 관찰되었다. HBV DNA가 양성 이었던 3예 모두 엔테카비어 전환 치료로 HBV DNA가 음전 되었으며 HBV DNA가 음성인 예들은 음전 상태가 유지되었다. 엔테카비어 투여 전 ALT값이 증가되어 있었던 3명 (17.6%)의 ALT값은 엔테카비어 투여로 모두 정상화되었다.

결론: 클레부딘 근육병증이 발생한 만성 B형간염 환자에서 엔테카비어로의 전환 치료는 근육병증의 호전을 저해하지 않으며 바이러스 억제에 효과적이다.

색인단어: 클레부딘; 엔테카비어; B형간염; 근육병증

REFERENCES

- Shin JW, Park NH. Treatment of chronic hepatitis B. *Korean J Med* 2009;77:265-274.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-686.
- Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al.; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.
- Korba BE, Furman PA, Otto MJ. Clevudine: a potent inhibitor of hepatitis B virus in vitro and in vivo. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:549-561.
- 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.
- Shin SR, Yoo BC, Choi MS, et al. A comparison of 48-week treatment efficacy between clevudine and entecavir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2011;5:664-670.
- 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.
- Zhu Y, Yamamoto T, Cullen J, et al. Kinetics of hepadnavirus loss from the liver during inhibition of viral DNA synthesis. *J Virol* 2001;75:311-322.
- Summers J, Mason WS. Residual integrated viral DNA after hepadnavirus clearance by nucleoside analog therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:638-640.
- Yang HW, Lee BS, Lee TH, et al. Efficacy of initial treatment with clevudine in naïve patients with chronic hepatitis B. *Korean J Intern Med* 2010;25:372-376.
- Kim MH, Kim KA, Lee JS, et al. Efficacy of 48-week clevudine therapy for chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15:331-337.
- Tak WY, Park SY, Jung MK, et al. Mitochondrial myopathy caused by clevudine therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res* 2009;39:944-947.
- 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.
- Kim BK, Oh J, Kwon SY, et al. Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:829-834.
- Kim HJ, Park DI, Park JH, et al. Comparison between clevudine and entecavir treatment for antiviral-naïve patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30:834-840.
- Tak WY, Park SY, Cho CM, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol* 2010;53:261-266.
- Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787-791.
- 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.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
- Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001;107:449-455.
- 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.
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al.; BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- Ko SY, Kwon SY, Choe WH, Kim BK, Kim KH, Lee CH. Clinical and virological responses to clevudine therapy in chronic hepatitis B patients: results at 1 year of an open-labelled prospective study. *Antivir Ther* 2009;14:585-590.
- Liaw YF, Gane E, Leung N, et al.; GLOBE Study Group. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.
- Zhang XS, Jin R, Zhang SB, Tao ML. Clinical features of adverse reactions associated with telbivudine. *World J Gastroenterol* 2008;14:3549-3553.
- Heo J, Park JY, Lee HJ, et al. A 96-week randomized trial of switching to drug with a higher genetic barrier in chronic hepatitis B patients with partial virologic response to drug with a low genetic barrier. *Hepatology* 2011;54(Suppl 1):1029A-1030A, Poster 1410.
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.