

## HBeAg 음성 만성 B형 간염 소아청소년 환자에서 라미부딘의 적절 치료 기간 결정을 위한 장기 치료 경험

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

김정미 · 홍석진 · 최병호 · 추미애 · 조승만 · 최병호

### Clinical Experience with Long-term Lamivudine Therapy to Determine the Adequate Duration of Treatment in Children and Adolescents with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B

Jung-Mi Kim, M.D., Suk Jin Hong, M.D., Byung-Ho Choi, M.D.,  
Mi Ae Chu, M.D., Seung Man Cho, M.D. and Byung-Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

**Purpose:** To provide the primary data for reaching a consensus on the adequate duration of treatment of lamivudine in children with HBeAg negative chronic hepatitis B.

**Methods:** Seven of 83 children/adolescents with chronic hepatitis B were diagnosed with HBeAg-negative and HBV DNA-positive chronic hepatitis B and treated with lamivudine. Six children/adolescents were enrolled among 7 patients, who had been treated with lamivudine over 2 years. The primary goal of treatment was HBV DNA clearance and normalization of the serum ALT level; the final goal of treatment was the durability of the complete response after discontinuation of lamivudine. It was planned to continue lamivudine for more than two additional years after HBV DNA negativity and normalization of ALT.

**Results:** The mean duration of lamivudine treatment was 32.2 months (range, 26~40 months) and the mean duration of follow-up was 59.5 months (range, 26~110 months). HBV DNA levels became undetectable ( $<0.5$  pg/mL) in 6 patients within 3 months of treatment. ALT levels were normalized in 3.5 months (range, 2~7 months) in all 6 patients. Biochemical breakthrough developed in 1 patient 18 months after the initiation of lamivudine treatment. No evidence of relapse could be found in 4 patients with a mean follow-up of 23.8 months (range, 4~75 months) after cessation of lamivudine treatment.

**Conclusion:** Suppression of HBV replication and normalization of serum ALT levels were effectively achieved with long-term lamivudine treatment in children/adolescents with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Two additional years of lamivudine may be needed after HBV DNA clearance and ALT normalization in HBeAg-negative chronic hepatitis B in order to decrease the relapse rate. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 12: 23~29)

**Key Words:** Hepatitis B e Antigens, HBV DNA, Lamivudine, Treatment, Children

접수 : 2009년 2월 4일, 승인 : 2009년 3월 6일

책임저자 : 최병호, 700-721, 대구시 중구 삼덕 2가 50, 경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel: 053-420-5704, Fax: 053-425-6683, E-mail: bhchoe@knu.ac.kr

## 서 론

전형적인 만성 B형 간염의 자연 경과에서 면역 관용 기에는 HBV DNA의 증식이 활발하여 HBeAg은 양성이고 혈청 HBV DNA는 높게 측정된다. 이후 면역 제거기를 거치고 비증식기로 들어갈 경우 감염된 간세포는 제거되고 HBeAg의 혈청 전환이 생겨 HBeAg은 음전되고 anti-HBe가 생성된다. 이때 혈중의 HBV DNA치는 2,000 IU/mL 미만으로 감소하게 되는데 이 상태가 비활동성 HBV 보유자라고 할 수 있다. 하지만 일부 환자에서 HBeAg이 음성이고 anti-HBe가 양성임에도 불구하고 혈중 HBV DNA가 양성이고 alanine aminotransferase (ALT)치가 증가되어 있을 수 있는데 이런 현상은 HBV DNA의 precore 또는 core promoter 부분의 염기 서열에 돌연변이가 발생하여 HBeAg이 발견되지 않지만 바이러스의 증식 및 간세포 염증 소견이 지속되고 있는 경우이다<sup>1)</sup>. HBsAg 양성 인구 중에서 HBeAg 음성 만성 B형 간염의 유병률은 지역마다 다르게 보고 되고 있는데 미국과 유럽에서는 13%, 아시아 지역에서는 15%로 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 이러한 돌연변이 바이러스에 의한 만성 B형 간염의 경우 현재까지 알려진 바로는 HBeAg 양성 만성 B형 간염에 비해 인터페론에 대한 치료 반응도가 나쁘고 치료 후 재발률도 높다<sup>3,4)</sup>.

HBeAg 음성인 만성 B형 간염은 소아 만성 B형 간염 환자 중에서도 유병률이 낮기 때문에 치료적 접근에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 라미부딘은 HBeAg 양성 소아 만성 B형 간염에서 인터페론 치료 군보다 높은 HBeAg 혈청 전환율을 보이고 있고 특히 7세 미만에서 7세 이상에 비해 높은 HBeAg 혈청 전환율을 보였다<sup>5)</sup>.

이에 저자들은 이런 이전 연구결과를 바탕으로 하여 HBeAg 음성인 소아청소년 만성 B형 간염에서 라미부딘의 장기 치료 효과를 분석하고 적절한 치료 기간을 알아보는 예비자료로 삼기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1999년 7월부터 2006년 8월까지 경북대학교병원 소아청소년과를 방문하여 만성 B형 간염으로 진단 받고

라미부딘 치료를 연속적으로 시작한 환자는 83명이었다. 총 83명 중 HBeAg이 음성이고 HBV DNA가 100 pg/mL 이상으로 상승되어 있으며 ALT치가 정상 상한치의 두 배 이상으로 6개월 이상 증가된 환자는 7명(8.4%)으로서 이 중에서 치료 기간이 2년 이상인 6명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 평균 나이는  $10.9 \pm 7.2$ 세였고 치료 전 혈청 ALT치는  $452.7 \pm 536.4$  U/L였다. 라미부딘 치료 6개월 전에 ALT치에 영향을 줄 수 있는 전신적인 항바이러스제, corticosteroids, 세포독성제(cytotoxic agents), 면역억제제 등을 사용한 경우는 없었고 C형간염, 윌슨병, 지방간염, 비대상성 간경변을 가지고 있는 환자도 없었다.

라미부딘은 3 mg/kg (최대 100 mg)으로 하루 한번 복용하도록 하였으며, 투약 기간은 HBV DNA 음전 및 ALT치 정상화 후 최소 2년을 추가하는 것을 원칙으로 하였다.

치료 시작 후 2~3개월 마다 HBV DNA, ALT, HBeAg 및 anti-HBe 역가의 변화 추이를 조사하였다. HBeAg, HBsAg, anti-HBe 및 anti-HBs 검사 방법은 효소 면역 분석법과 전기화학 면역 분석법(enzyme immunoassay: Behringer ELISA Processor III; BEP III, Dade Behringer Diagnostics, Marburg, Germany by 1999 and electrochemiluminescence immunoassay: ECLIA method, Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN)을 사용하였다. HBV DNA 측정은 2004년 까지는 manual blot hybridization이나 hybrid capture II HBV DNA assay (DML 2000 system, Digene, Gaithersburg, MD)를 사용하여 검출 한계가 0.5 pg/mL였고 2005년 1월 1일부터는 branched DNA 신호증폭기법(signal amplification assay, VERSANT3.0, Bayer HealthCare LLC, Tarrytown, NY, USA)을 도입하여 0.007 pg/mL (357 IU/mL)까지 측정하였다.

혈청 ALT치의 정상화와 HBV DNA치의 음전화를 1차 치료 목표로 하였고 라미부딘 종료 후 관해 유지를 2차 목표로 하였다. 수집된 자료를 바탕으로 대상 환자들의 평균 치료 기간, 평균 추적 관찰 기간, HBV DNA가 음전되는데 걸린 시간, ALT치가 정상화되는데 걸린 시간을 분석하였고, 치료 중에 돌과현상 발생 유무 및 치료 종료 후 재발 유무도 조사하였다.

## 결 과

1. 라미부딘의 평균 치료 기간은 32.2개월(26~40개월)이었고 평균 추적 관찰 기간은 59.5개월(26~110개월)이었다.

2. 총 6명의 대상 환자 모두에서 라미부딘 시작 후 ALT치가 정상화 되는데 걸린 기간은 평균 3.5개월(2~7개월)로 모두 7개월 이내였다. HBV DNA는 6명 모두 치료 시작 1~3개월 이내에 0.5 pg/mL 미만으로 감소되었다. 5명은 HBV DNA가 현재까지 357 IU/mL 미만

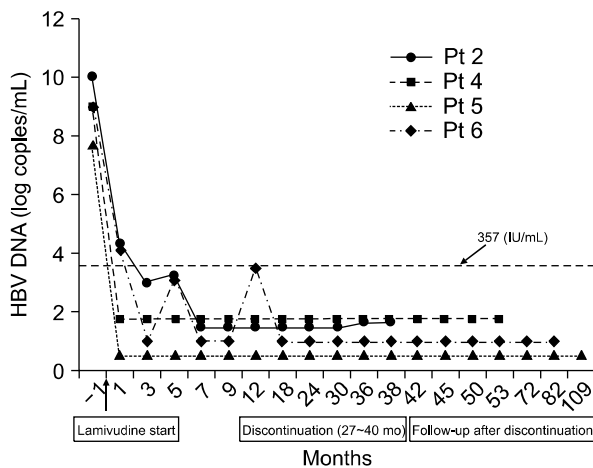


Fig. 1. Clinical courses of 4 patients who had durable complete remission after lamivudine treatment (patients 2, 4, 5, 6). Pt: patient.

으로 유지되고 있는데 이중 2005년 이후에 치료를 시작한 3명은 HBV DNA가 357 IU/mL (=0.007 pg/mL) 미만으로 감소되는데 3~23개월이 걸렸다.

3. 6명의 환자 중 치료 종료된 4명은 이후에도 현재까지 재발 소견을 보이지 않고 있다. 치료가 종결된 4명의 평균 치료기간은 34.8개월(27~40개월)이었으며, 라미부딘 치료 종료 후 평균 추적기간은 23.8개월(4~75개월)로 재발은 없었다(Fig. 1). 이 중 1명에서 HBsAg의 소실이 일어났다.

4. 6명 중 1명(환자 1, Table 1)은 치료 후 1개월째에 HBV DNA가 0.5 pg/mL 미만으로 감소하고 이후 HBV DNA가 약 1,000 IU/mL (=0.07 pg/mL) 정도로 유지되다가 치료 시작 23개월째부터는 HBV DNA가 357 IU/mL (=0.007 pg/mL) 미만으로 감소하였다. 이 환자는 현재 26개월째 계속 치료 중이다.

5. 이상의 5명 외에 나머지 1명(환자 3, Table 1)은 치료 18개월째에 생화학적 돌과현상이 발생하였다. 계속 라미부딘을 사용하며 경과를 관찰하였으나 호전이 없어서 28개월째에 라미부딘을 중단하고 adefovir로 전환하였고 42개월째 라미부딘과 adefovir 병합요법으로 변환하였다. 현재 라미부딘 치료 시작 기점으로 48개월째이며 HBV DNA는 797 IU/mL (=0.016 pg/mL) 수준으로 감소하였다.

Table 1. Demographic Data of Children with HBeAg Negative Chronic Hepatitis B

Patient	Age at Tx (years)	Pre-Tx ALT (U/L)	Duration for HBV DNA negativization (<0.5 pg/mL) (months)	Duration for ALT normalization (months)	Tx duration (months)	Follow-up duration (months)
1	12.8	206	1	2	26	26
2	9.9	139	1	3	36	40
3	5.3	82	3	3	28	51
4	21.9	664	1	2	40	52
5	1.4	1,460	1	7	27	110
6	14.3	165	1	4	36	78
Mean±SD (Range)	10.9±7.2 (1.4~21.9)	452.7±536.4 (82~1,460)	1.3 (1~3)	3.5 (2~7)	32.2 (26~40)	59.5 (26~110)

Tx: treatment, SD: two standard deviation.

## 고 찰

라미부딘의 HBeAg 양성 소아 만성 B형 간염에 대한 치료 효과는 이미 입증된 바 있다<sup>5,6)</sup>. 하지만 소아 만성 B형 간염의 경과 중에 HBeAg 음성이고 HBV DNA 양성인 만성 B형 간염이 발생 할 수 있기 때문에 이런 환자들을 위한 치료적 접근에 대한 연구가 필요하다<sup>1)</sup>.

HBeAg 음성 만성 B형 간염의 빈도와 치료 효과에 대한 소아청소년기의 연구는 전 세계적으로 거의 없는 실정이다. HBV DNA가 양성이면서 HBeAg이 음성이 되는 원인으로 가장 흔한 precore stop codon 변형체가 대만의 연구에서는 HBV 보유자 소아의 10%에서 야생형 HBV와 같이 공존하였으며 HBeAg 혈청전환 전후에는 각각 25%와 39%에서 발견이 되었다고 하였다<sup>7)</sup>. 국내에서는 26명의 HBeAg 양성 소아에서 precore 부분과 core promoter 부분의 돌연변이를 검사하였는데 3명에서 core promoter 부분의 돌연변이가 발견되었으나 precore stop codon 변형체는 발견되지 않았다<sup>8)</sup>. 또한 6명의 HBeAg 음성 만성 B형 간염 소아에서 precore 또는 core promoter 부분의 염기 서열 돌연변이 조사를 한 결과 모두에서 변이가 발견이 되지 않았는데, 6명 모두 HBV DNA가 2,000 copies/mL (=357 IU/mL) 미만이었던 점을 감안한다면 변이 발견이 어려웠을 것으로 생각한다<sup>9)</sup>.

HBeAg 음성 만성 B형 간염의 유병률이 성인과 소아, 지역마다 다를 뿐만 아니라 만성 간염의 시기 별로 다를 수 있음을 생각할 수 있으나 precore 부분과 core promoter 부분의 돌연변이가 발견되지 않는 경우는 정확한 기전을 알기 어렵다. 한편 precore stop codon 변형체는 야생형 HBV에 비해 중증 간질환과 관련이 될 것이라고 알려져 있었으나 precore stop codon 변형체는 간세포암 환자와 비활동성 보유자에서 비슷한 빈도로 발견되어 그 의미가 축소되었다<sup>9)</sup>.

HBeAg 양성 만성 B형 간염의 경우 라미부딘 치료로 간수치가 정상화 되고 HBV DNA가 음전되며 HBeAg의 혈청 전환이 일어난 경우, 이 시점을 기준으로 1년 이상을 더 치료하는 것이 재발률을 낮춘다고 알려져 있다. 그러나 HBeAg 음성 만성 B형 간염의 경우에는 HBeAg 혈청 전환 시점이 없기 때문에 치료 기간을 결

정하기 어렵다<sup>10,11)</sup>.

HBeAg 음성 만성 소아 간염에 대한 라미부딘 치료 연구가 국내외에 전무하여 치료 기간 결정에 어려움이 있었는데, 본 연구에서 치료 기간을 HBV DNA 음전 및 ALT치 정상화 후 추가 2년으로 정한 배경은 HBeAg 양성 소아 만성 간염에서의 저자들의 치료 경험과 HBeAg 음성 성인 만성 간염에서의 국내 치료 논문 결과를 바탕으로 한 것이다<sup>5,12,13)</sup>. 우리나라 성인의 HBeAg 음성 만성 간염에서 치료 1년째는 ALT치의 정상화와 HBV DNA의 음전율이 높지만 6~26개월 치료만 하였을 때 재발률이 높다는 점을 고려하였고, 우리나라 소아의 HBeAg 양성 만성 간염에서 라미부딘의 장기 치료가 성인보다 치료 성적도 높았고, YMDD 발생률도 성인보다 낮았던 점을 감안하였다.

HBeAg 음성 만성 B형 간염을 가진 성인 환자에서 라미부딘은 효과적으로 HBV DNA의 증식을 억제하고 혈청 ALT치를 정상화 시킴이 입증되었다<sup>14,15)</sup>. 그러나 성인 연구의 경우 주로 치료 1년 째에 경과 관찰한 연구가 많다<sup>16,17)</sup>. Rizzetto 등도 HBeAg 음성 만성 B형 간염 성인대상 연구에서 치료 1년째 65~96%의 환자에서 ALT치 정상화 및 HBV DNA 음전화가 되었다고 하였다. 하지만 이 연구자들은 YMDD 발생을 우려하여 1년 투약 후 치료 종료하였는데 치료 종료 후 재발률이 48~74%였다고 보고하였다<sup>18)</sup>. 국내 성인의 HBeAg 음성 만성 B형 간염의 치료에 대한 연구에서도 대부분의 환자들이 라미부딘 투약 초기에 HBV DNA 음전화와 ALT치의 정상화가 관찰 되었다<sup>12,13)</sup>. 하지만 투약 기간을 HBV DNA 음전화와 ALT치 정상화 이후 2~15개월의 추가 투약 또는 HBV DNA 음전 후 2개월 이상으로 정하였기에 누적 재발률이 각각 투여 중지 10개월에 66%, 12개월에 37.5%로 높게 보고되었다<sup>12,13)</sup>.

HBeAg 양성 소아 만성 간염에서 저자들의 치료 경험에 의하면 완전 관해(혈청 ALT치 정상화, HBV DNA 음전, HBeAg/anti-HBe 혈청전환)가 생긴 환자의 경우 라미부딘 투약 후 평균 6.9개월(2~14개월)에 ALT치가 정상화되었고 평균 2.4개월(1~8개월)에 HBV DNA가 정상화 되었으며, 평균 13.5개월(4~35개월)에 HBeAg/antiHBe 혈청 전환이 일어남을 알 수 있었다<sup>5)</sup>. 이 환자들에게 라미부딘 치료 기간을 HBeAg 혈청 전환 후 1년을 더 추가 투약하는 것을 원칙으로 정하여 치료 했을

때 치료 종료 후 누적 재발률이 10.0%였다. HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자들의 치료시에는 HBeAg 혈청 전환 시기를 파악할 수 없기 때문에, HBeAg 양성 소아 만성 간염 환자 치료 경험에서 HBeAg 혈청 전환이 생긴 환자의 HBV DNA 음전 및 ALT치 정상화 후의 라미부딘 추가 투약 기간을 파악하였다. 이에 본 연구에서는 HBV DNA 음전 및 ALT치 정상화 후 최소 2년의 추가 투약 기간을 정하였으며 이는 총 투약 기간이 3년 이상이 될 수 있음을 의미한다.

본 연구에서는 대상 환자 6명 모두에서 치료 3개월 이내에 HBV DNA가 0.5 pg/mL 미만으로 감소 되었고 치료 7개월 이내에 ALT치가 정상화되어 라미부딘이 HBeAg 음성 만성 B형 간염에서도 조기에 HBV DNA를 음전시키고 ALT치를 정상화 시킴을 알 수 있었다. 본 연구에서 HBV DNA 음전화와 ALT치 정상화 이후 추가 투약 기간인 최소 2년이 넘어서 치료가 종결된 4명의 환자는 평균 추적 23.8개월(4~75개월)로 재발 소견은 없으며 계속해서 추적 관찰 중이다. 또 1명은 치료 후 1개월째에 HBV DNA가 0.5 pg/mL 미만으로 감소하고 이후 HBV DNA가 약 1,000 IU/mL (=0.07 pg/mL) 정도로 유지되다가 치료 시작 23개월째부터는 HBV DNA가 음전화(<0.007 pg/mL) 되어 투약을 계속 하면서 추적 관찰 중이다. 그리고 나머지 1명은 18개월째에 생화학적 돌파현상이 발생하였고 YMDD 돌연변이가 발견되었는데 라미부딘을 10개월 더 사용하며 경과를 관찰하였으나 호전이 없어서 28개월째에 라미부딘을 중단하고 adefovir로 전환하였다. YMDD가 확인된 경우임에도 라미부딘을 더 투여한 이유는 생화학적 돌파현상이 생긴 YMDD 양성 HBeAg 양성 환자군에서 라미부딘을 계속 사용하여 관해가 유도되는 경우(1/7; 14.3%)도 있었기 때문이었다<sup>19)</sup>. 이 환자는 42개월째 라미부딘과 adefovir 병합요법으로 변환하여 현재 HBV DNA는 797 IU/mL (=0.016 pg/mL) 수준으로 감소하였다.

YMDD 변이에 의한 약제 내성은 라미부딘 치료 기간이 길어질수록 증가하며 약물 복용이 불규칙할 경우 증가한다. 또한 약물 시작 시기나 대상이 적절치 않은 경우도 YMDD 발생이 증가한다<sup>20~22)</sup>. 본 연구 대상 환자들은 모두 약물 순응도가 양호하여 매일 꾸준히 약물을 복용하였고 치료 시작 시기도 ALT치가 정상의 2배

이상 증가된 것이 6개월 이상 확인되고 그 것이 간염 외의 다른 요인에 의한 것이 아님이 확인된 환자 들이었다. 본 연구에서 YMDD 돌연변이는 6명 중 1명에서만 발생되어 HBV DNA 음전 및 ALT치 정상화 후 라미부딘을 1년만 추가한 성인 연구들에서보다 발생률이 낮았다. 그러나 대상 환자수가 적다는 한계점을 가지고 있기 때문에 국내외 성인의 연구와 비교할 때, 추가 투약을 2년 이상 동안 지속하는 것이 재발률을 낮추는 것으로 인정받기 위해서는 더 많은 환자 연구를 통한 검증이 필요하다.

만성 B형 간염에서 HBsAg 소실은 HBeAg의 혈청 전환만 일어난 경우에 비해 높은 durability를 보이는데<sup>23,24)</sup> 본 연구에서 대상 환자 6명 중에서 치료 시작 나이가 1년 4개월로 가장 어렸던 환자에서 치료 종료 후에 HBsAg의 소실이 일어났다. 이는 어린 나이에 치료를 시작할 경우 HBeAg 양성 소아 만성 B형 간염에서 HBsAg의 소실이 높았던 기존 보고에 부합하는 결과이며, 더 많은 연구가 필요하겠지만 HBeAg 음성 만성 B형 간염도 영유아기에 치료하면 완치 가능성이 있음을 시사할 수 있는 결과로 추정한다<sup>5)</sup>.

본 연구는 라미부딘으로 치료를 한 연속적인 83명의 만성 B형 간염 환자 중 치료 시작 당시 HBV DNA는 상승되어 있으며 HBeAg이 음성이었던 환자를 대상으로 하였기 때문에 2년 이상 장기 치료를 한 대상환자가 단지 6명에 불과하다는 한계를 가지고 있다. 특히 21세 환자가 포함되어 있는데 이 환자는 9세 때 본원에서 만성 간염으로 진단받고 경과 관찰 중 21세에 라미부딘 치료를 시작한 경우여서 대상에 포함을 하였다. 또한 비교 대상군이 없이 국내외 연구 결과와 비교하였다는 한계가 있는데, 이는 라미부딘이 이미 소아 만성 B형 간염에 안전하고 유효하게 사용되는 치료제이므로 비 치료군을 둘 수 없었기 때문이다.

HBeAg 음성 소아 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘은 HBeAg 양성 소아 만성 B형 간염에서처럼 효과적으로 HBV 증식을 저지할 뿐 아니라 혈청 ALT치를 정상화시켰다. 치료 종료 후의 재발률을 낮추기 위해 HBeAg 음성이며 HBV DNA 양성인 소아 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 적절한 치료 기간은 HBV DNA 음전 및 혈청 ALT치 정상화 후 2년 이상 추가로 하는 것이 치료 반응률이 더 좋을 것으로 추정해 볼 수

있을 것이다. 앞으로 더 많은 환자들을 대상으로 한 적절한 치료 기간에 관한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목 적:** HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 적절한 치료 기간에 대한 연구는 국내외에 보고된 바 없다. 저자 등은 라미부딘의 장기 치료 효과를 분석하여 HBeAg 음성 소아 만성 B형 간염의 적절한 치료 기간을 결정하는데 예비자료로 제공하고자 하였다.

**방 법:** 1999년 7월부터 2006년 8월까지 경북대학교 병원 소아청소년과에 내원하여 만성 B형 간염으로 진단받은 83명 중 HBeAg 음성 만성 B형 간염으로 진단되어 라미부딘 치료를 시작하였던 환자 7명 중 2년 이상 경과한 6명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 모두 혈청 ALT치가 정상 상한치의 2배 이상으로 증가되어 있었다. 라미부딘을 3 mg/kg (최대 100 mg)으로 매일 1회, 최소 2년 이상 경구 투여하였다. HBV DNA의 소실과 혈청 ALT 수치의 정상화를 1차 목표로 하였고 라미부딘 종료 후 관해 유지를 최종 목표로 하였다. 라미부딘은 HBV DNA의 음전화 및 ALT치의 정상화 후 2년 이상 추가 투여하기로 하였다. 치료 시작 후 매 2~3개월 마다 HBV DNA, 혈청 ALT, HBeAg과 anti-HBe 역가의 변화 추이를 조사하였다.

**결 과:** 라미부딘 치료 기간은 평균 32.3개월(26~40개월)이었고 평균 추적 관찰 기간은 59.5개월(26~110개월)이었다. 라미부딘 치료를 받은 모든 환자에서 3개월 이내에 HBV DNA가 0.5 pg/mL 미만으로 감소하였다. 2005년 이후에 치료를 시작한 환자는 3명이었는데 3명 모두에서 3~23개월에 0.007 pg/mL (=357 IU/mL) 미만으로 감소하였다. 혈청 ALT치 정상화에 걸린 기간은 6명의 환자에서 평균 3.5개월(2~7개월)이었다. 라미부딘으로 치료한 환자 중 5명은 HBV DNA PCR에서 357 IU/mL 미만으로 유지되고 있으나 한 명의 환자에서 18개월에 생화학적 돌파현상(breakthrough)이 관찰되어 28개월째에 투여를 중단하였다. 라미부딘 치료가 종료된 4명에서 평균 23.8개월(4~75개월)동안 추적 관찰하였지만 재발의 소견은 보이지 않았다.

**결 론:** HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자에서 라미부

딘은 효과적으로 HBV 증식을 저지할 뿐 아니라 혈청 ALT치를 정상화시켰다. 치료 종료 후의 재발률을 낮추기 위해 HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 적절한 치료 기간은 HBV DNA 음전 및 혈청 ALT치 정상화 후 2년 추가가 필요할 것으로 추정할 수 있으나 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) 최병호. B형 간염 바이러스: 발병기전, 분자의학적 진단, 돌연변이의 임상적 의의. 대한소아소화기영양학회지 2007;10(Suppl 2):51S-65S.
- 2) Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. J Viral Hepat 2002;9:52-61.
- 3) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin Liver Dis 2006;26:130-41.
- 4) 문창모, 김도영, 송기준, 김자경, 이현웅, 이종민 등. HBeAg 음성 만성 B형간염바이러스 감염의 자연경과; 코호트 연구. 대한간학회지 2006;12:163-72.
- 5) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:92-8.
- 6) Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. J Viral Hepat 2008;15:20-7.
- 7) Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, et al. Precore stop codon mutant in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. J Hepatol 1998;28:915-22.
- 8) Kang KS, Oh HJ, Song BC. The occurrence and clinical characteristics of precore and core promoter mutations in the childhood with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. In: the 18th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; 2008; Seoul; 2008. p. A120.
- 9) Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. J Infect Dis 2006;193:1258-65.
- 10) Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year

- lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:345-53.
- 11) Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther* 2006;11:947-52.
- 12) 정인두, 박능화, 김병철, 박지현, 서광원, 김대현 등. HBeAg 음성 만성 B형 간질환에서 Lamivudine의 치료 효과 대한간학회지 2003;9:69-78.
- 13) 유혜승, 이한주, 정영화, 이영상, 서동진. HBeAg 음성, HBV DNA 양성인 만성 B형 간질환 환자에서 Lamivudine의 치료 효과. 대한간학회지 2000;6:488-94.
- 14) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999; 29:889-96.
- 15) Gaia S, Marzano A, Smedile A, Barbon V, Abate ML, Olivero A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:281-7.
- 16) Mohammad Alizadeh AH, Ranjbar M, Karimi B, Hatami S. Biochemical response to lamivudine treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B patients in Iran. *World J Gastroenterol* 2006;12:4203-5.
- 17) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-51.
- 18) Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002;66:435-51.
- 19) 이지혜, 최병호. 소아 만성 B형 간염 치료에서 라미부딘의 적절 치료기간과 억제 내성률 연구. In: 제55차 대한소아과학회 추계학술대회. 서울: 2005;198.
- 20) Liaw YF. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):111S-115S.
- 21) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Oze T, Inoue Y, Kurokawa M, et al. Initial viral response is the most powerful predictor of the emergence of YMDD mutant virus in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatol Res* 2008;38:450-6.
- 22) Lai CL. Therapeutic advances in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(Suppl):5S-9S.
- 23) Galli C, Orlandini E, Penzo L, Badiale R, Caltran G, Valverde S, et al. What is the role of serology for the study of chronic hepatitis B virus infection in the age of molecular biology? *J Med Virol* 2008;80:974-9.
- 24) Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, Habu D, Takeda T, Kawada N, et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005;75:235-9.