

Lamivudine 내성 소아 청소년 만성 B형 간염에서 Adefovir의 치료 효과

경북대학교 의과대학 소아과학교실, *내과학교실

황수경 · 박선민 · 최병호 · 김정미 · 김정옥 · 김영미
이지혜 · 조민현 · 탁원영* · 권영오*

Therapeutic Efficacy of Adefovir Dipivoxil in Korean Children and Adolescents with Chronic Hepatitis B who have Developed Lamivudine Resistance

Su Kyeong Hwang, M.D., Sun Min Park, M.D., Byung-Ho Choe, M.D., Jung Mi Kim, M.D.,
Jung Ok Kim, M.D., Young Mi Kim, M.D., Ji Hye Lee, M.D., Min-Hyun Cho, M.D.,
Won-Young Tak, M.D.* and Young-Oh Kweon, M.D.*

Departments of Pediatrics and *Internal Medicine, Kyungpook National University
School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To estimate the long-term therapeutic efficacy and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B who have developed lamivudine resistance.

Methods: Sixteen patients (12 boys and 4 girls; ages 4.3~20.9 years; mean age 14.2 years) with chronic hepatitis B infection resistant to lamivudine therapy received adefovir (0.3 mg/kg/day, maximal dose 10 mg) orally for at least 9 months between March 2004 and April 2008. Each patient was followed up for a mean period of 27 months (range 9~49 months) until April 2008 at Kyungpook National University Hospital in Korea. Therapeutic responses to adefovir were evaluated at 12, 24, 36, and 48 months from the initiation of therapy using the Kaplan-Meier method. Response measurements included ALT normalization, HBV DNA negativization, 2 log₁₀ IU/mL decrement of HBeAg titer, HBeAg loss, and HBeAg/Ab seroconversion rate.

Results: Three (18.8%) of the 16 patients treated with adefovir showed HBeAg/Ab seroconversion. Kaplan-Meier estimates of cumulative ALT normalization were 12.5% (12 months), 43.8% (24 months), 63.5% (36 months), and 92.7% (48 months), respectively. Cumulative HBV DNA negativization was 6.7%, 30.0%, 45.6%, and 78.2% at 12, 24, 36, and 48 months, respectively. Cumulative 2 log₁₀ copies/mL decrement of HBeAg titer was 12.5%, 43.8%, 56.3%, and 86.9% at 12, 24, 36, and 48 months, respectively. Cumulative HBeAg loss and HBeAg/Ab seroconversion were 6.7% (12 months) and 22.2% (24 months), respectively.

Conclusion: The long-term therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil was favorable in children and adolescents with chronic hepatitis B who had developed lamivudine resistance. The long-term use of adefovir should be safe in children. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11: 143~149)

Key Words: Adefovir dipivoxil, Chronic Hepatitis B, Lamivudine, Resistance, Children, Adolescents, Mutation

접수 : 2008년 7월 16일, 승인 : 2008년 8월 28일

책임저자 : 최병호, 700-721, 대구시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

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

서 론

소아기의 만성 B형 간염에 지금까지 인정된 치료 약제는 인터페론(interferon-alpha)과 핵산 유사체(nucleoside analogue)인 라미부딘(lamivudine)이 있다. 라미부딘은 소아 연령에서 HBV (hepatitis B virus) DNA 복제를 억제하고 혈청 alanine aminotransferase (ALT)를 정상화시키며 HBeAg의 혈청 전환율을 증가시키며, 학동전기 연령에서는 HBsAg의 소실도 이끌어내는 효과를 보였다¹⁾. 그러나 라미부딘 치료 중 약제에 내성을 보이는 돌연변이가 발생하는 것이 문제가 되고 있다. 아데포비어 디피복실(adeфовir dipivoxil)은 라미부딘 내성을 가진 성인 만성 B형 간염 환자의 치료에서 효과적으로 바이러스 증식을 억제함이 입증되었으나 소아, 청소년에 대해서는 장기 치료에 대한 효과와 부작용에 관한 연구가 아직 없다. 이에 라미부딘에 내성이 생긴 소아 청소년 만성 B형 간염 환자들에게 아데포비어 치료를 하면서 효과 및 안정성을 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 3월에서 2008년 4월까지 경북대학교병원 소아청소년과 및 소화기내과에서 만성 B형 간염으로 진단되어 라미부딘 치료를 받던 중 약제 내성 돌파현상(break through)을 보인 소아청소년 환자 16명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 치료 시작 6개월 이내에 면역억제제, 스테로이드, 간독성 약제 등의 복용 병력이 없었다. C형 간염과 동반 감염된 경우나 중등도 이상의 비만아, 윌슨병, 근육 질환 등 혈청 ALT 치에 영향을 줄 수 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 치료 전 HBeAg 양성, anti-HBe 양성이거나 혈청 HBV DNA가 500,000 IU/mL 이하인 경우로 자발적 HBeAg 혈청전환이 임박했던 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 라미부딘 내성 검사: 라미부딘 내성은 바이러스 돌파 현상(viral breakthrough)이나 생화학적 돌파 현상(biochemical breakthrough)이 생긴 경우로 정의하였고,

YMDD 돌연변이 검사를 시행하여 확인하였다. 바이러스 돌파 현상은 치료 중 혈중 HBV DNA가 소실된 후 다시 혈중에 최저치의 10배 이상 검출되는 것을 의미하며, 생화학적 돌파 현상은 치료 중 혈중 HBV DNA뿐만 아니라 혈청 ALT치까지 다시 증가하는 경우로 정의하였다. YMDD 돌연변이 검사는 HBV 유전체에 돌연변이가 생긴 것으로 HBV DNA 추출 후 PCR로 증폭시켜 양방향으로 염기서열을 분석(bidirectional sequencing 후 data analysis)하여 YMDD 돌연변이를 검색하였다.

2) 아데포비어 치료 방법: 아데포비어 0.3 mg/kg/day (최대 10 mg)를 경구 투여하여 평균 27개월(범위: 9개월~49개월)간 추적 관찰하였다. 아데포비어 투여 전 ALT를 포함한 간기능 검사와 혈청 HBV DNA, 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 등을 측정하였고 투여 1개월 후부터는 HBeAg 혈청전환이 생길 때까지 2~3개월 간격으로 정기적으로 외래에서 상기 검사를 반복하면서 최소 9개월 이상 추적 관찰하였다. 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 검사는 electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' 방법(Roche Diagnostics Corporation Indianapolis, IN, USA)을 사용하였으며 혈청 HBV DNA의 정량은 hybrid capture II system (Digene, HC II; Digene, Gaithersburg, MD, USA)을 이용하여 검출 한계는 357 IU/mL였다.

3) 아데포비어 치료 효과: Kaplan-Meier법을 이용한 누적 ALT 정상화율, HBV DNA 음전율(<357 IU/mL), HBeAg titer 2 log₁₀ IU/mL 감소율, HBeAg 소실률, 혈청 전환율을 치료 시작 12, 24, 36, 48개월 경과한 시점에서 구하여 치료 효과를 판정하였다. 치료 효과의 평가는 치료 시작 후 혈청 ALT치의 정상화와 HBV DNA의 음전 및 HBeAg의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료 반응이 있다고 정의하였으며 HBeAg 혈청전환은 혈중 HBeAg의 소실과 anti-HBe의 획득을 모두 만족하는 경우로 정하였다. 치료 시작 24주째에 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상(1/100 이하) 감소하지 않을 경우 “일차 치료 실패”로 정하였다²⁾. 치료 24주째에 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소한 경우와 그렇지 않은 경우로 나누어 치료 효과를 비교해보았다. 또한 치료 시작 24주째에 HBV DNA가 4 log₁₀ IU/mL 이상 감소하는 것을 초기 바이러스 반응이 있는 것으로 정하여 결과를 검토하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 SAS, version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였고 유의 수준은 0.05로 설정하였다. 누적 ALT 정상화율, HBV DNA 음전율, HBeAg titer $2 \log_{10}$ IU/mL 감소율, HBeAg 소실률, HBeAg/Ab 혈청전환율을 구하기 위해 Kaplan-Meier법을 사용하였다.

결 과

1. 치료 시작 당시 대상 환자의 특성

대상 환자들은 라미부딘 내성 만성 B형 간염 환자 총 16명으로 남아가 12명, 여아가 4명이었고 평균 나이

Table 1. Baseline Demographics of Patients with Lamivudine Resistant Chronic Hepatitis B before Adefovir Treatment

	Patients (n=16)
M : F	12 : 4
Mean age (years)	14.2 (4.3 ~ 20.9)
Interval between lamivudine discontinuation and adefovir starting point (months)	7.1 (0 ~ 48)
pretreatment Mean ALT, IU/L	161 ± 68.1
< × 2 ULN	0/16 (0%)
× 2 ~ 5 ULN	11/16 (68.8%)
> × 5 ULN	5/16 (31.3%)
pretreatment HBV DNA, IU/mL	
< 10^7	9/16 (56.3%)
≥ 10^7	7/16 (43.8%)

Data are mean values (range) or mean values ± SD unless marked otherwise. ALT: alanine aminotransferase, ULN: the upper limit of normal range, HBV: hepatitis B virus.

는 14.2세(범위: 4.3~20.9세)였다. 라미부딘 치료 종료 후 아데포비어 치료 시작 시까지의 기간은 평균 7.1개월(0~48개월)이었다. 아데포비어 치료 시작 전 ALT는 평균 161 ± 68 IU/L이었고 정상 상한치의 2~5배가 11명(68.8%), 5배 초과가 5명(31.3%)이었다. 아데포비어 치료 시작 전 HBV DNA titer는 10^7 IU/mL 미만인 9명(56.3%), 10^7 IU/mL 이상이 7명(43.8%)이었다(Table 1).

2. 치료 시작 후 추적 검사에서의 누적 치료반응

아데포비어 치료 시작 후 9~49개월(평균 27개월) 추적 관찰한 결과 16명 중 현재까지 HBeAg 혈청전환이 생겨 치료 반응을 보인 환자가 3명(18.8%)이었으며 각각 9개월째, 30개월째, 36개월째 HBeAg 혈청전환이 달성되었다. Kaplan-Meier법에 의한 누적 ALT치 정상화율은 치료 시작 12, 24, 36, 48개월째에 각각 12.5%, 43.8%, 63.5%, 92.7%였다. 누적 HBV DNA 음전율은 12, 24, 36, 48개월째에 각각 6.7%, 30.0%, 45.6%, 78.2%였다. 누적 HBeAg titer $2 \log_{10}$ IU/mL 감소율은 12, 24, 36, 48개월째에 각각 12.5%, 43.8%, 56.3%, 86.9%였다. 누적 HBeAg 소실률과 HBeAg 혈청 전환율은 동일하게 12, 24개월째에 각각 6.7%, 22.2%였다(Table 2, Fig. 1). 연구기간 중 HBsAg 소실은 36개월째 1명에서 관찰되었다.

3. YMDD 돌연변이의 위치에 따른 치료반응의 비교

대상 환자는 모두 genotype C였으며 라미부딘에 대한 YMDD 돌연변이가 있는 환자가 16명 중 12명이었다. 12명의 환자를 돌연변이 위치에 따라 세 그룹으로 분류하였는데 RT180과 RT204 모두 돌연변이가 있는

Table 2. Cumulative Therapeutic Efficacy of Adefovir by Kaplan-Meier Method after the Initiation of Treatment to Date

Follow-up (months)	Parameteres of therapeutic efficacy				
	ALT normalization	HBV DNA negativization	HBeAg $2 \log_{10}$ IU/mL decrement	HBeAg loss	HBeAg seroconversion
12	12.5%	6.7%	12.5%	6.7%	6.7%
24	43.8%	30.0%	43.8%	22.2%	22.2%
36	63.5%	45.6%	56.3%	22.2%	22.2%
48	92.7%	78.2%	86.9%	22.2%	22.2%

환자, RT204에만 돌연변이가 있는 환자, RT180과 RT204에서 돌연변이가 없는 환자로 나누어 치료반응을 비교하였다. ALT 정상화율은 각각 100%, 75%, 100%이었으며 HBV DNA 음전율은 각각 37.5%, 50%, 75%, HBeAg tier 2 log₁₀ IU/mL 감소율은 각각 75%, 75%, 100%, HBeAg 소실률은 12.5%, 25%, 25%, HBeAg 혈청전환율은 12.5%, 25%, 25%였다. 환자의 수가 적어 각 군 간에 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았으나 돌연변이가 없을수록 좋은 치료반응을 나타내는 경향을 보였다(Table 3).

4. 일차 치료 실패율과 초기 바이러스 반응

아데포비어 치료 시작 24주째에 HBV DNA titer가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않은 경우를 일차 치료 실패로 보았으며 16명 중 6명(37.5%)이었다. 나머지 10명(62.5%)은 HBV DNA titer가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하

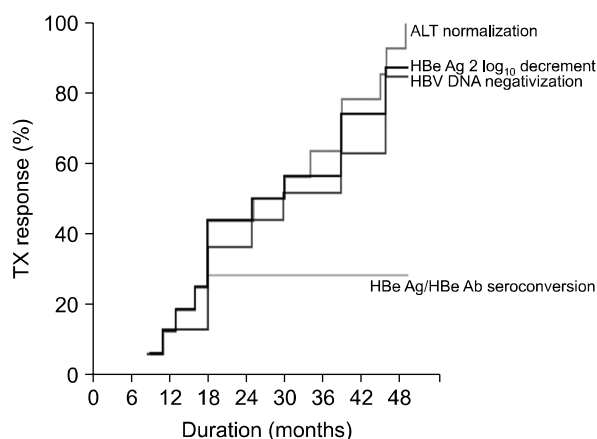


Fig. 1. Cumulative proportion of therapeutic responses including HBeAg seroconversion rates in adefovir treated children and adolescents, calculated using the Kaplan-Meier method. Tx: treatment.

였으며 두 그룹을 비교해보았을 때 HBV DNA 음전율은 일차 치료 실패군에서 유의하게 낮았다($p=0.04$). 그러나 ALT 정상화와 HBeAg 소실률, 혈청 전환율은 환자의 수가 적어 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다(Table 4).

치료 시작 24주째에 4 log₁₀ IU/mL 이상 감소하는 것을 초기 바이러스 반응이 있는 것으로 보았으며 16명 중 2명(12.5%)이었다.

5. 부작용

아데포비어 치료 중 현재까지 간 기능이 다시 악화되는 경우는 없었다. 현미경적 혈뇨가 치료 35개월째 1명에서 발견되었으나 약제를 중단할 시기가 되었으므로 중단하였고 이후 혈뇨는 정상화 되었다. 현재까지 다른 부작용은 발견되지 않았으며 아데포비어 치료 중 약제 내성에 의한 돌파현상은 없었다.

고 찰

만성 B형 간염을 가진 소아의 간조직 소견은 염증과

Table 4. Therapeutic Efficacy according to 2 log₁₀ IU/mL Decrement of HBeAg Titer 24 Weeks after the Initiation of Adefovir Treatment

	Decrement of HBeAg titer		
	> 2 log ₁₀ IU/mL	< 2 log ₁₀ IU/mL	p-value
Number	10	6	0.16
ALT normalization	100%	83%	0.18
HBV DNA negativization	70%	17%	0.04
HBeAg loss	20%	17%	0.87
HBeAg seroconversion	20%	17%	0.87

Table 3. Therapeutic Efficacy according to the Position of Mutation in YMDD Motif

Point of mutation		Number	ALT normalization	HBV DNA negativization	HBeAg 2 log ₁₀ IU/mL decrement	HBeAg loss	HBeAg seroconversion
rtL180M	rtM204V/I						
+	+	8	100%	37.5%	75%	12.5%	12.5%
-	+	4	75%	50%	75%	25%	25%
-	-	4	100%	75%	100%	25%	25%
p-value		0.22	0.50	0.80	0.77	1.00	0.23

섬유화 정도가 경증인 경우가 대부분이지만 간경변이나 간세포암 등으로 진전할 위험이 있으며³⁾, 이런 위험성은 HBeAg 혈청전환이 생길 때까지 걸린 기간과 비례한다^{4~7)}. 소아기에 치료를 시작하여 치료 반응이 좋은 경우 ALT 정상화, HBV DNA 음전, HBeAg 혈청전환 등을 촉진시키며 장기 부작용을 최소화하기 위한 궁극적 목표인 HBsAg 음전에도 좋은 영향을 미친다⁸⁾. 우리나라에서 소아 만성 B형 간염 환아에게 라미부딘을 장기 치료한 결과 HBeAg 혈청전환을 가속화시키며 면역억제시기 동안의 간염의 악화를 예방해주었기 때문에 현재 라미부딘을 소아 만성 B형 간염의 일차 치료 약제로 장기적으로 사용할 수 있다¹⁾.

그러나 라미부딘의 치료 기간이 길어질 경우 혈청 HBV DNA치는 계속 억제되더라도 치료 시작 6개월 이후부터는 약제 내성을 가진 변이형 HBV의 발생률도 점차 증가하게 되는데 우리나라 성인의 경우 1년, 2년, 3년 후 각각 8%, 36%, 52%의 환자에서 변이형 HBV가 발생하는 것으로 알려져 라미부딘의 장기투여에 가장 큰 장애요인으로 작용하고 있다^{9~14)}. 우리나라 소아의 라미부딘 내성률은 치료 2년째 23%로 조사되었는데 외국의 경우 성인보다 오히려 더 높은 내성률을 보고하기도 하였다^{1,15)}. 라미부딘 내성 HBV의 출현은 HBV의 DNA polymerase에 있는 YMDD motif (tyrosine, methionine, aspartate, aspartate)에 돌연변이가 생기는 것이 대표적인데 이 자리에 라미부딘이 결합하는 것을 방해하여 HBV의 증식이 억제되지 않게 된다^{16,17)}. 변이형 HBV가 생기면 라미부딘을 투여하는 도중에 혈청 HBV DNA가 증가하는 바이러스 돌과 현상이 나타날 수 있고 이후 혈청 ALT치가 증가하는 생화학적 돌과 현상도 나타날 수 있어 라미부딘이 듣지 않게 된다^{9,10,14)}. 라미부딘에 대한 내성 변이 중 rtL180M이 rtM204V/I와 가장 흔히 동반되는데 rtL180M 단독으로는 라미부딘 내성을 보이지 않으나 rtM204V/I 변이 동반시 바이러스 증식력 및 라미부딘 내성을 강화시킨다¹⁸⁾. 라미부딘의 치료 중에 생화학적 돌과현상이 생긴 경우 또는 바이러스성 돌과현상이 지속되어 라미부딘을 중단한 후 다시 ALT가 증가할 경우에는 인터페론 알파 또는 아데포비어를 비롯한 새로운 뉴클레오시(티)드 유사체의 사용도 고려해 볼 수 있을 것이다¹⁹⁾.

아데포비어는 아데노신일인산(adenosine monophos-

phate) 유사체이다. 활성화되면 DNA와 역전사효소를 모두 억제하여 HBV의 증식을 효과적으로 억제한다. 라미부딘과 비교하여 약제 내성은 더욱 천천히 나타나며, HBV DNA polymerase 야생종뿐만 아니라 precore 변형체와 라미부딘 내성 HBV 변형체에 모두 효과적으로 작용한다^{20,21)}. 장기간 약제를 투여하더라도 YMDD 변이는 생기지 않으나 HBV polymerase 유전자 domain D에 위치한 N236T에 아데포비어 관련 약제내성 변이가 대표적으로 생길 수 있으며 그외 domain B에 A181V도 생길 수 있다. 아데포비어의 낮은 내성률은 약제의 acyclic phosphate linkage에 의해 HBV polymerase가 변이를 일으키기 어렵게 되기 때문으로 생각하며, 또한 약제의 분자적 유연성에 의해 polymerase의 뉴클레오티드 결합 부위에 약간의 변화가 있더라도 결합을 할 수 있다. 성인 만성 B형 간염 환자의 아데포비어 내성에 대한 연구에서는 아데포비어 내성 변이종 바이러스가 치료 시작 1, 2, 3, 4, 5년째에 각각 0%, 3%, 11%, 18%, 28% 발생하였다고 보고했다²²⁾. 유럽소아소화기학회에서 Sokal 등은 HBeAg 양성 만성 B형 간염 소아를 대상으로 아데포비어 치료 결과를 보고하였는데 아데포비어 48주 치료 후 ALT 정상화와 HBV DNA 음전이 대조군에서 0%였던 반면 치료군에서는 23%이었으며, 48주 치료 동안 내성이 발생하지 않아 2~18세 소아에서도 안전하다고 결론지었다²³⁾. 본 연구에서도 연구기간 동안 ALT 정상화율과 HBV 음전율이 상승하는 결과를 보였고 치료 중 돌과현상을 보이지 않았으며 1예를 제외하고 부작용을 보이지 않았다.

아데포비어는 다른 뉴클레오시(티)드 유사체를 사용한 적이 없는 환자에게 치료할 경우 내성 발생이 낮은 것으로 알려졌으나 라미부딘에 내성이 생긴 환자에서는 1년 6.4%, 2년 25.4%로 아데포비어에도 교차 내성이 증가됨이 보고되었다²⁴⁾. 우리나라 라미부딘 내성 성인 환자 연구에서 최근까지 아데포비어 교체 투여하는 순차적 치료(sequential antiviral therapy)를 해왔으나, 아데포비어 단독으로 교체시 아데포비어 내성이 1년에 18%, 2년에 25%로 높게 발생하는 것이 보고되고, 라미부딘에 아데포비어를 추가하여 치료한 경우 1년에 0%, 2년에 21%로 내성 발생이 의미있게 감소한 결과를 보여 단독 교체 보다는 병합 치료하는 추세이다²⁵⁾.

치료 전 HBV DNA 수치가 높은 경우와 초기 바이러스

스 반응(initial virologic response: 6개월간 치료하여 HBV가 4 log₁₀ IU/mL 이하로 내려가는 경우로 정의)이 없는 경우에 아데포비어 내성 바이러스 발생과 관계가 있다는 보고가 있다²⁶⁾. 본 연구에서 치료 전 HBV DNA 수치가 10⁷ IU/mL를 넘는 경우가 16명 중 7명(43.8%)이었고 초기 바이러스 반응이 없는 경우가 16명 중 14명(87.5%)으로 많았다는 점이 치료 성적이 만족스럽지 못한 것과 관련이 있을 것으로 생각한다.

아데포비어 치료 시작 24주째 HBV DNA titer가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않은 일차 치료 실패군이 6명(37.5%) 있었던 점도 만족스럽지 못한 치료 결과에 영향을 주었다고 생각한다. 이는 향후 아데포비어 내성 바이러스가 발생할 가능성을 지니고 있는 것으로 대책이 필요한 부분이다.

아데포비어는 성인에서는 일차적으로도 사용되고 있으나 소아에서는 경험이 부족하고 현재 건강보험이 적용되지 않으므로 라미부딘에 내성이 생긴 소아 환자 일부에서 시도되고 있다²⁷⁾. 향후 소아청소년에 대한 아데포비어 내성률에 대한 조사가 필요하며 라미부딘과 아데포비어 동시 내성에 대한 대책이 필요할 것으로 예상된다. 라미부딘 내성에서 다른 치료 방안에 대해서도 비교 임상연구가 필요하며 특히 소아에서 아직 인정되지 않은 엔테카비어(entecavir), 테노포비어(tenofovir)에 대한 연구도 확대할 필요가 있다.

결론적으로 한국의 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염 환자에게 아데포비어의 치료는 HBeAg 혈청 전환을 가속화시키며 면역제거기 동안의 간염의 악화를 예방하여준다. 따라서 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염 환자에게 아데포비어로 장기간 적극적인 치료를 시도하는 것은 안전하다고 생각하지만 아데포비어 내성을 줄이기 위해 라미부딘과 병용 치료를 하는 것을 적극적으로 고려하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

요 약

목 적: 라미부딘 내성을 가진 소아 청소년 만성 B형 간염 환자들에게 아데포비어로 치료 시작 후 그 치료 효과를 평가하고 장기 치료의 안정성에 대해 검증하고자 하였다.

방 법: 경북대학교병원 소아청소년과 및 소화기내과

에서 라미부딘 내성 만성 B형 간염으로 진단된 환자 16명(남아 12명, 여아 4명, 4.3~20.9세, 평균 14.2세)을 대상으로 2004년 3월 이후 아데포비어 치료를 시작하여 2008년 4월까지 평균 27개월(9~49개월)동안 추적 관찰하면서 연구를 진행하였다. 치료에 대한 효과는 치료 시작 후 혈청 ALT치의 정상화와 HBV DNA의 음전 및 HBeAg/anti-HBe로의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료반응이 있다고 정의하였다. Kpllan-Meier법을 이용한 누적 ALT 정상화율, HBV DNA 음전율(<357 IU/mL), HBeAg titer 2 log₁₀ IU/mL 감소율, HBeAg 소실율, HBeAg 혈청전환율을 치료 시작 12, 24, 36, 48개월에서 구하였다.

결 과: 아데포비어로 치료 시작 후 치료 반응은 16명 중 3명(18.8%)에서 보였고 Kaplan-Meier법에 의한 누적 ALT치 정상화율은 치료 시작 12, 24, 36, 48개월째에 각각 12.5%, 43.8%, 63.5%, 92.7%였다. 누적 HBV DNA 음전율은 12, 24, 36, 48개월째에 각각 6.7%, 30.0%, 45.6%, 78.2%였다. 누적 HBeAg titer 2 log₁₀ IU/mL 감소율은 12, 24, 36, 48개월째에 각각 12.5%, 43.8%, 56.3%, 86.9%였다. 누적 HBeAg 소실률과 HBeAg 혈청 전환율은 12, 24개월째에 각각 6.7%, 22.2%였다. 연구 기간 동안 아데포비어 내성은 관찰되지 않았고 1예에서 혈뇨가 있었으나 약제 중단 후 호전되었다.

결 론: 한국의 라미부딘 내성 소아 청소년 만성 B형 간염 환자에서 아데포비어의 치료는 HBeAg 혈청전환을 가속화시키며 혈청학적 간 기능을 보존하였으며 장기 사용에도 안정적이었다.

참 고 문 헌

- 1) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon SH, 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.
- 2) Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. Antivir Ther 2004; 9:679-93.
- 3) 이선영, 고재성, 김중재, 장자준, 서정기. 소아의 만성 B형 간염: 새로운 병리조직학적 분류와 임상 소견의 상관 분석. 대한소아소화기영양학회지 1998;1:56-78.
- 4) Hsu HC, Lin YH, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Pathology

- of chronic hepatitis B virus infection in children: with special reference to the intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens. *Hepatology* 1988;8:378-82.
- 5) Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Armigliato M, et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986;108:224-7.
 - 6) Hsu HC, Wu MZ, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Childhood hepatocellular carcinoma develops exclusively in hepatitis B surface antigen carriers in three decades in Taiwan. Report of 51 cases strongly associated with rapid development of liver cirrhosis. *J Hepatol* 1987;5:260-7.
 - 7) Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
 - 8) Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002;4:361-9.
 - 9) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
 - 10) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
 - 11) Leung NW, Lai CL, Guan R, Liaw YF. The effect of longer duration of harbouring lamivudine-resistant hepatitis B virus (YMDD mutants) on liver histology during 3 years lamivudine therapy in Chinese patients. *Hepatology* 2001;34:348A.
 - 12) 박능화, 신정우, 박종호, 방성조, 김대현, 주광로. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 치료 효과 및 예측 인자. *대한소화기학회지* 2003;42:303-12.
 - 13) Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
 - 14) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
 - 15) Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-32.
 - 16) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
 - 17) Sun J, Wang Z, Ma S, Zeng G, Zhou Z, Luo K, et al. Clinical and virological characteristics of lamivudine resistance in chronic hepatitis B patients: a single center experience. *J Med Virol* 2005;75:391-8.
 - 18) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001;107:449-55.
 - 19) Choe BH, Lee JH. Optimal duration of lamivudine treatment and drug resistance in children with chronic hepatitis B. Proceeding of the 55th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2005; Seoul: 2005. p. 198.
 - 20) Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998;28:1669-73.
 - 21) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-34.
 - 22) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-81.
 - 23) Sokal EM, Jonas MM, Kelley DA. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B. Proceeding of 40th Annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2007; Barcelona, Spain; 2007. p. abstract 4.
 - 24) Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-95.
 - 25) Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-13.
 - 26) 김인희, 김성훈, 김현철, 신경덕, 김상욱, 이승욱. 라미부딘 내성이 발생한 만성 B형 간염에서 아데포비어에 대한 초기 치료 반응이 아데포비어 내성 발생에 미치는 영향. *대한간학회지* 2007;13:349-62.
 - 27) Choe BH, Kim JM, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW. Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B: long-term therapeutic response, optimal duration and resistance. Proceeding of the 39th Annual Meeting of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2006; Dresden, Germany; 2006. p. 47.