

EDITORIAL

만성 B형간염의 항바이러스 치료에서 구제요법으로서 테노포비어 단독치료의 가능성

김창욱

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

The Possibility of Tenofovir Monotherapy as a Rescue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B

Chang Wook Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Article: Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy for Patients with Drug-resistant Chronic Hepatitis B (*Korean J Gastroenterol* 2015;65:35-42)

B형 간염바이러스에 대한 경구용 항바이러스 제제가 개발되어 1999년부터 우리나라에서 라미부딘이 사용된 이후 만성 B형간염의 치료는 획기적 발전을 이루었다.^{1,2} 특히, 최근 강력한 항바이러스 효과와 내성 억제력을 가진 경구용 항바이러스 제제들의 등장은 만성 B형간염 치료를 더 용이하게 하고 있다. 하지만, 경구용 항바이러스 제제 사용으로 발생하는 내성바이러스의 출현이나 바이러스 돌파현상 및 재활성화, 부분 바이러스반응 등은 여전히 해결해야 하는 만성 B형간염 치료의 중요한 문제이다.³

초창기 B형간염 항바이러스 제제인 라미부딘에 대한 내성은 매우 심각하여 5년 이상 투여 시 누적내성발생률이 약 70%에 이르는데,^{4,5} 우리나라에서 라미부딘 내성에 대한 구제요법으로 아데포비어를 사용하기 시작한 2004년 이전에는 별다른 방법이 없었다. 아데포비어가 개발된 초기에는 아데포비어 단독요법이나 라미부딘과 아데포비어 병합요법이 비슷한 항바이러스 효과를 보이므로 라미부딘 내성에 대한 구제요법으로 아데포비어 단독요법이 권장되었다.⁶ 하지만, 아데포비어 단독요법이 라미부딘과 아데포비어 병합요법에 비해 내성

바이러스가 더 잘 발생하는 것이 확인된 후 내성바이러스에 대한 구제요법은 단독요법보다 병합요법이 더 강조되었다.^{7,8} 특히, 교차내성을 보이는 약제들은 구제요법으로 사용할 수 없는데, 뉴클레오시드 유사체 계통인 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 엠트리시타빈 등은 서로 교차내성이 있으므로 교차내성이 없는 뉴클레오티드 유사체 계통 약제인 아데포비어를 추가하는 전략이 선호되었다.⁹ 라미부딘 내성에 대한 다른 방법으로 엔테카비어 1 mg 요법이 사용되기도 하였는데, 강한 항바이러스 효과와 높은 내성 억제력에도 불구하고 엔테카비어 1 mg 단독요법은 라미부딘과 아데포비어 병합요법에 비해 내성바이러스 출현율이 높았으며,¹⁰ 이러한 이유로 구제요법은 단독요법보다 병합요법이 우월하다고 생각하게 되었다.

최근 강력한 항바이러스 효과와 내성 억제력을 가진 경구용 항바이러스 제제인 테노포비어가 치료에 사용되면서 만성 B형간염의 초치료 뿐만 아니라 다른 경구용 항바이러스 제제에 실패한 경우에도 구제요법으로서 테노포비어의 역할이 주목받고 있다. 특히, 구제요법은 단독요법보다 병합요법이 바람직하다는 기존의 치료 전략이 도전받고 있다. 테노포비어는

© 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.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김창욱, 480-717, 의정부시 천보로 271, 가톨릭대학교 의정부성모병원 소화기내과

Correspondence to: Chang Wook Kim, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu St. Mary's Hospital, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 480-717, Korea. Tel: +82-31-820-3997, Fax: +82-31-820-5291, E-mail: cwkim@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

아데포비어와 같은 뉴클레오타이드 유사체 계열 약제로서 뉴클레오시드 유사체 계열의 약제에 내성을 보일 경우 아데포비어처럼 사용할 수 있다.^{11,12} 즉, 뉴클레오시드 유사체 계열에 테노포비어를 추가하는 병합요법을 사용할 수 있는데, 아데포비어와 달리 테노포비어는 단독으로 사용하더라도 병합요법에 비해 완전 바이러스반응이나 내성발생을 등 치료 효과 평가에서 뒤떨어지지 않는다.¹³ 또, 같은 계열인 아데포비어의 내성에 대해 테노포비어 단독요법은 항바이러스 효과가 떨어질 것이라 예상하였으나,¹⁴ 실제 임상결과는 아데포비어 내성인 rtA181T/V 및 rtN236T 변이형 모두에서 병합요법 못지 않은 항바이러스 효과를 보여주고 있다.¹⁵ 다만, 기저 혈청 HBV DNA 수치가 높고, rtA181T/V 및 rtN236T 내성이 모두 있는 경우 바이러스 억제효과가 빠르지 않은 것은 향후 주목해 볼 일이다.¹⁶

우리나라는 B형간염의 빈도가 높은 나라로서 경구용 항바이러스 제제의 개발 초기부터 많은 환자들이 경구용 항바이러스 제제에 노출되었으며, 따라서 내성바이러스의 문제가 심각할 수 밖에 없다. 라미부딘 내성을 비롯해서 아데포비어 내성 및 엔테카비어 내성 등 여러 경구용 항바이러스 제제에 대해 다양한 내성을 보이는 경우를 임상에서 흔히 접하게 된다. 특히, 다른 계열의 두 가지 약제 이상에 대해 내성을 보이는 다약제 내성은 항생제 내성에서 슈퍼박테리아의 출현처럼 슈퍼바이러스의 출현과 같은 심각한 문제로 받아들여지고 있다. 다약제 내성에 대한 구제요법은 엔테카비어 1 mg과 테노포비어의 병합요법이 가장 강력한 대처법으로 생각되고 있으나, 테노포비어 단독요법이 다약제 내성에 대한 구제요법으로 효과가 입증된다면 내성 문제를 해결하는 데 의미 있는 진전일 것이다. 즉, 효과적인 단독요법은 적은 약제를 사용하여 비용을 줄이는 효과 뿐만 아니라 향후 다양한 약제 내성에 대처할 때 병합요법을 단독요법 실패 이후의 이차 구제요법으로 남겨둘 수 있다는 항바이러스 치료 전략적 장점이 있다. 이번에 발표하는 Choi 등¹⁷의 연구는 우리나라처럼 경구용 항바이러스 제제에 대해 복잡하고 다양한 내성양상을 보이는 만성 B형간염 환경에서 테노포비어 단독요법이 어떠한 내성 환경에서도 구제요법으로 사용될 가능성을 보여주는 의미 있는 보고이다. 비록 후향적 연구이며 대상 환자수가 비교적 적고 추적관찰기간이 짧다는 제한점이 있지만, 임상연구 환자들이 아닌 실제 내원 환자의 데이터로서 아데포비어 내성이나 다약제 내성을 보이는 환자에서도 테노포비어 단독요법의 항바이러스 효과가 병합요법에 비해 떨어지지 않는 것을 저자들은 이번 연구에서 확인하였다. 이는 테노포비어 단독요법이 어떠한 내성 환경에서도 구제요법으로서 의미가 있을 수 있음을 시사하는 중요한 소견이다. 단, 추적검사 기간이 짧기 때문에 테노포비어 단독요법의 장기 복용시 어떠한 문제가 발생할지에 대

해 면밀한 경과관찰이 필요하다. 한편, 저자들은 내성의 종류보다 구제요법 시작 당시 기저 HBV DNA 수치가 약 10,000 IU/mL 이하인 경우 완전 바이러스 반응을 보일 가능성이 높음을 확인하였는데, 즉, 바이러스의 전체 양(viral load)의 정도가 내성의 종류나 양상보다 치료 성공에 미치는 영향이 더 클 수 있음을 시사하는 소견이다. 변이종 출현 초기 바이러스의 전체 양이 많지 않을 때 적극적인 구제요법을 시행하는 것이 바이러스 양이 많아진 후에 구제요법을 시행하는 것보다 효율적인 항바이러스 치료 효과를 달성할 수 있다는 것이다.

만성 B형간염의 궁극적인 치료 목표는 B형 간염바이러스를 억제하여 질환의 진행을 막고 이로 인한 합병증을 줄이고 생존율을 향상시키는 것이다. B형 간염바이러스를 완전히 박멸하는 것이 현실적으로 어려운 지금, 효율적으로 억제하는 치료 전략이 필요하다. 우리나라처럼 B형간염 경구용 항바이러스 제제에 대해 다양하고 복잡한 내성을 보이는 환경에서 효과적인 구제요법은 매우 중요하다. 특히, 병합요법에 뒤지지 않는 단독요법은 비용대비 효과 뿐만 아니라 항바이러스 제제 내성에 대처하는 치료 전략적인 면에서도 중요한 의미가 있다. 향후, 전향적이면서 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구를 통해 어떤 상황까지 단독요법이 구제요법으로 가능한지를 확인하고, 병합요법을 구제요법으로 사용해야 하는 경우를 좀 더 명확히 하게 되면, B형간염에서 경구용 항바이러스 제제에 대한 내성 치료 전략을 발전시키는 데 크게 기여하게 될 것이라 기대한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Park NH, Shin JW, Park JH, et al. Predictive factors and efficacy of lamivudine treatment in chronic hepatitis B infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-312.
3. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012;142:1360-1368.
4. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
5. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341-349.
6. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
7. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil

- in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
8. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
 9. 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;45:307-313.
 10. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int* 2013;33:244-254.
 11. Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, et al. Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naive patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1790-1796.
 12. Seto WK, Liu K, Wong DK, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.
 13. Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014;146:980-988.
 14. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
 15. Berg T, Zoulim F, Moeller B, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60:715-722.
 16. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
 17. Choi K, Lee HM, Jun BG, et al. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy for patients with drug-resistant chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2015;65:35-42.