

B형간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변증에서 엔테카비어 치료

김인성, 문준일, 구지훈, 강창준, 백진경¹, 정재연, 조성원

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 연세대학교 의과대학 의학통계학교실¹

Entecavir Therapy for Patients with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis

In Sung Kim, Jun Il Mun, Jee Hoon Koo, Chang Jun Kang, Jean Kyung Bak¹, Jae Yoeun Cheong and Sung Won Cho

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Department of Biostatistics, Yonsei University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Background/Aims: Entecavir (ETV) has a potent antiviral effect and low rates of resistance in hepatitis B virus (HBV) and is the first-line monotherapy in patients with HBV-related decompensated cirrhosis. We evaluated the efficacy of 12 months treatment with ETV and tried to determine predictive factors of response.

Methods: Forty-five consecutive decompensated cirrhotic patients who received ETV (0.5 mg/day) for more than six months were included. All patients were positive for HBV DNA, and the Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores were over 8 point. Seventeen patients were HBeAg-positive. CTP score, model for end-stage liver disease (MELD) score, serum markers of liver function and HBV DNA were assessed every 3 months.

Results: ETV treatment for 12 months resulted in improvement of CTP and MELD scores. Pre-treatment mean CTP and MELD score were decreased from 10.1 (± 2.0) and 13.48 (± 4.05) to 7.24 (± 2.0) and 9.68 (± 4.85) at 12 months, respectively. The 1-year cumulative rates of HBV DNA negativity and HBeAg loss were 88.9% and 52.9%, respectively, by intention-to-treat analysis. Thirty-two (71.1%) showed improvement in CTP score. Eleven patients did not show change, and 2 patients got worse. The AST/ALT, albumin, bilirubin, prothrombin time were significantly normalized within six months. The good responder group had high level of prothrombin time than the poor responder group ($p=0.004$).

Conclusions: Our result shows that entecavir can improve liver function in about 70% of patients with HBV related decompensated liver cirrhosis. INR may be a predictive factor of good response with entecavir in these patients. (Korean J Gastroenterol 2012;59:224-231)

Key Words: Entecavir; Liver cirrhosis; Hepatitis B virus

서 론

B형간염 바이러스에 감염된 환자는 전 세계적으로 4억 명이상으로 흔한 질환이며,¹ 우리나라의 경우 성인 인구의 약 5%에서 B형간염 바이러스(HBV)에 감염된 것으로 추정되고 있다. 만성 B형간염 환자의 약 15-40%는 간경변증, 간세포암종 등의 심각한 합병증의 발생 위험에 처해있다.^{2,3} 만성 B형간염 환자에서 HBV DNA 수치가 높을수록 간경변증이나 간

세포암의 발생위험도 높아지는 것으로 알려졌고,^{4,5} 따라서 바이러스를 제거하거나 복제를 억제하면 심각한 합병증의 발생은 감소한다.

1980년대에 인터페론-알파가 만성 B형간염의 치료제로 처음 소개되었고, 만성 B형간염 환자에서 HBeAg 혈청 전환과 HBV DNA의 소실을 유도하며⁶⁻⁸ 일부 대상성 간경변증환자에서도 효과가 있는 것으로 알려져 있지만, 치료효과가 20-40%로 낮다. 또한, 비대상성 간경변증 환자에서는 낮은 용

Received August 1, 2011. Revised September 21, 2011. Accepted September 27, 2011.

© 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: 조성원, 442-421, 수원시 영통구 원천동 산 5번지, 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

Correspondence to: Sung Won Cho, Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yontong-gu, Suwon 442-421, Korea. Tel: +82-31-219-5149, Fax: +82-31-219-5999, E-mail: sung_woncho@hotmail.com

Financial support: This work was supported by a grant from Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065). Conflict of interest: None.

량에서도 세균 감염, 기존 간염의 악화 등 심한 부작용이 발생할 수 있어 사용이 제한되고 있다.^{9,10}

1998년부터 만성 B형간염에 대한 항바이러스제인 라미부딘이 B형간염 치료에 이용되었다. 라미부딘은 경구용 제제로 복용방법이 간편하고, 부작용이 거의 없다는 장점이 있다. 많은 연구를 통해 간경변 환자에서도 유용성이 확인되었으나,^{11,12} 장기간 투여 시 약제 내성이 흔하게 발생하여 1차 약제로 추천되지 않는다.¹³⁻¹⁵ 장기간의 라미부딘 투여는 바이러스의 DNA 전사 및 복제를 억제하여 만성 B형간염 환자에서 간경변, 간세포암종의 발생을 늦추주는 효과가 보고되어 있고,¹⁶ 엔테카비어도 구아노신 유도체로서 강력한 항바이러스 작용이 있으므로 장기간 투여 시 간경변, 간세포암종의 발생을 억제하는 효과가 있을 것으로 생각되고 있다. 엔테카비어 투여는 라미부딘에 비하여 생화학적, 조직학적 호전도가 우수하며 바이러스 돌파현상, 내성발현 등이 적은 것으로 보고되었다.^{17,18} Shim 등¹⁹이 비대상성 간경변 환자에서 엔테카비어의 치료효과를 관찰하였으나 비대상성 간경변증에서 엔테카비어의 치료효과에 대한 연구는 드물다. 이에 저자들은 B형간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변 환자에서 6개월 이상 엔테카비어를 투여한 환자를 대상으로 엔테카비어 투여의 효과와 그 효과를 예측할 수 있는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 11월부터 2011년 1월까지 아주대학병원에 내원한 만성 B형간염에 의한 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 8점 이상인 비대상성 간경변 환자 중, 이전에 다른 항바이러스제를 복

용한 과거력이 없이 6개월 이상 엔테카비어(0.5 mg/day) 치료를 받은 51명의 환자를 대상으로 하였다.

총 51명의 환자 중 중도소실은 3명이 있었으며 모두 6개월 이내에 연고지 관계로 전원되어 분석에서 제외하였다. 6개월 이내 사망한 3명은 치료에 대한 반응 분석에서는 제외하였으나, 악화군에 포함하였다. 이들의 추적관찰 기간은 6-53개월(중앙값 18개월)이었고 임상적 특징은 Table 1과 같았다.

Table 1. Baseline Characteristics

	Patients (n=45)
Age, years	53±9.5
Sex (M/F)	33/12
Mean bilirubin (mg/dL)	4.04±3.27
Mean albumin (g/L)	2.88±0.53
Mean creatinine (mg/dL)	0.85±0.37
Mean prothrombin time (INR)	1.54±0.38
Mean platelet (/ μ L)	83,000 (27,000-319,000)
AST (U/L)	203.0±240.9
ALT (U/L)	171.3±293.6
CTP score	10.1±2.0
8-9	22 (49)
10-12	18 (40)
13-15	5 (11)
MELD score	13.48±4.05
HBeAg positive	17 (37.8)
HBV DNA (\log_{10} IU/mL)	5.64 (1.52-8.23)
Ascites	42 (93.3)
HEP	19 (42.2)
Varix	41 (91.1)

Values are presented as mean±SD, mean (range), or n (%). CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end stage liver disease; HEP, hepatic encephalopathy.

Table 2. Virologic, Serologic, and Biochemical Response to Entecavir

	Baseline	3 months	6 months	9 months	12 months
HBV DNA (\log_{10} IU/mL)	5.64±1.60	1.78±2.00	0.54±0.95	0.37±1.02	0.24±0.69
HBV DNA PCR negative, n=45	-	18 (40.0)	32 (71.1)	37 (82.2)	40 (88.9)
HBe Ag loss, n=17	-	4 (23.5)	6 (35.3)	7 (41.2)	9 (52.9)
ALT (U/L)	171.3±293.6	51.9±28.6	41.1±21.9	42.5±28.1	36.5±27.9
Total bilirubin (mg/dL)	4.04±3.27	2.28±1.12	1.93±1.37	1.86±1.45	2.6±3.97
Albumin (g/L)	2.88±0.54	3.14±0.60	3.27±0.59	3.50±0.55	3.56±0.58
Prothrombin time (INR)	1.54±0.38	1.40±0.31	1.35±0.33	1.26±0.21	1.20±0.17
CTP score	10.1±2.0	8.64±2.1	7.84±2.1	7.53±1.7	7.24±2.0
CTP score \geq 2 point decrease	-	22/37 (59.5)	30/43 (69.8)	23/32 (71.9)	24/33 (72.7)
		22/40 (55.0) ^a			
MELD score	13.48±4.05	11.15±3.27	9.52±3.48	9.57±4.44	9.68±4.85
Increase in serum Cr of \geq 0.5 mg/dL from baseline, n=45	-	0	0	1 (2.2)	2 (4.4)

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

CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end stage liver disease.

Early dead patients were excluded in results.

^aEarly dead patients were included. Total number of patients were 48.

2. 방법

대상 환자들에게 매일 식전 엔테카비어 0.5 mg을 경구투여하였다. 이들은 매 3개월마다 HBV DNA, AST/ALT, 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간, 크레아티닌, 혈소판 수치, B형간염 e항원(HBeAg), B형간염 e항체(anti-HBe)를 검사하고 복수, 간성 혼수 등의 임상상태를 기록하여 CTP score와 model for end-stage liver disease (MELD) score를 계산하였다. 혈청 AST/ALT, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간(INR), 크레아티닌, 혈소판은 표준 실험실 방법으로 측정하였다. HBeAg과 anti-HBe는 방사면역측정법으로 측정하였고(Abbott

Laboratories, Abbott Park, IL, USA), HBV DNA는 real time PCR로 COBAS TaqMan HBV test (TaqMan test; RocheDiagnostics, Branchburg, NJ, USA)를 이용하였다. 치료효과의 판정은 엔테카비어 치료 전과 치료 후 12개월째의 CTP score의 변화로 임상적인 호전 여부를 평가하였고 투여 전보다 2점 이상 낮아진 경우를 호전, 1점 이상 높아진 경우를 악화, 투여 전 과 같거나 1점 호전을 보인 경우에는 무반응으로 정의하였다. MELD score는 연구 대상자의 혈청 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간 수치로 다음과 같은 계산식을 통해 구하였다.

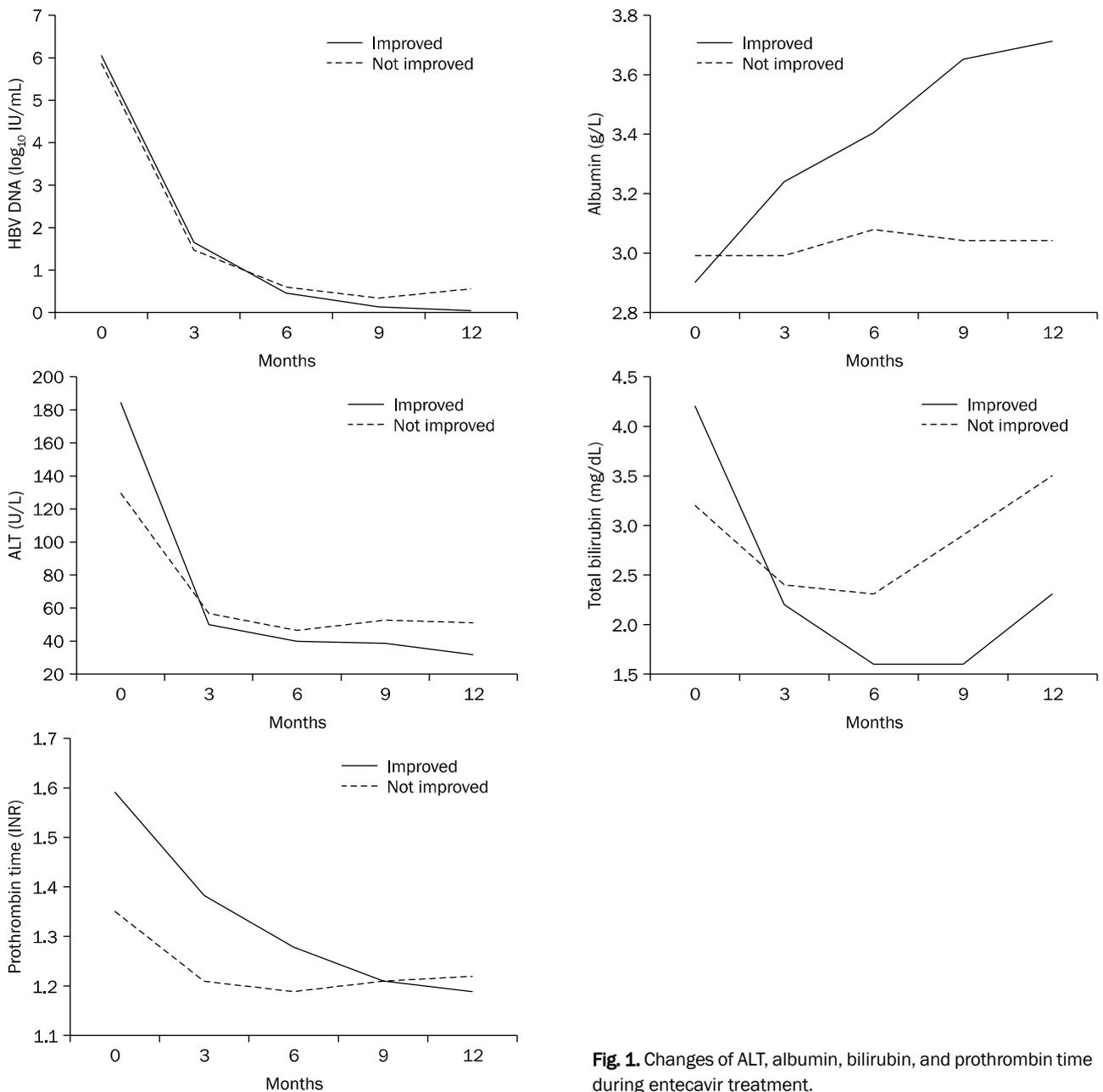


Fig. 1. Changes of ALT, albumin, bilirubin, and prothrombin time during entecavir treatment.

MELD score=3.78 [Ln serum bilirubin]+11.2 [Ln INR]+9.57 [Ln serum creatinine]+6.43

3. 통계

CTP score 변화 및 AST/ALT, 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간(INR), 크레아티닌, 혈소판 수치, HBV DNA, MELD score에 대한 엔테카비어 투여에 따른 각 변수에 따른 유의성 유무의 확인을 위해 반복측정 분산분석(repeated measure ANOVA)을 수행하였다.

CTP score가 호전된 군과 악화된 군 간의 연관된 예후 인자를 보기 위해 forward selection method와 backward selection method를 수행하여 연구에 적합한 모형을 선택하였다. Best subset selection을 수행하여 예후 인자를 찾아내고 이에 대한 logistic regression을 수행하였다. 분석에 사용된 통계 패키지는 SAS 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)였다.

결 과

1. 엔테카비어 치료에 따른 바이러스 및 혈청학적 반응

6개월 이내 사망한 3명을 제외한 45명의 환자에서 엔테카비어 투여 후 HBV DNA 값은 지속적으로 감소하였다. 12개월간 엔테카비어 투여 후 40명이 음전되었고, 약물 투여 후 3개월째에 45명 중 18명에서 HBV DNA가 음전되었으며, 6개월째 71.1% (32/45), 9개월째 82.2% (37/45), 12개월째 88.9% (40/45) 음전되었다. 약물 투여 전 HBeAg 양성이었다 17예에서 9명(52.9%)이 투여 12개월에 HBeAg이 소실되었다

(Table 2).

12개월간 엔테카비어 치료 후 HBV DNA, 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간이 치료 전에 비해 정상화되었다(Table 2). 12개월간의 엔테카비어 치료기간 동안 HBV DNA (p=0.002), 빌리루빈(p=0.038), 알부민(p=0.023), 프로트롬빈 시간(p=0.01)의 변화는 호전군과 비호전군 사이에 통계적으로 의미있는 차이가 있었다 (Fig. 1, Table 3).

2. 엔테카비어 치료에 따른 CTP, MELD score의 변화

사망자 3명을 제외한 비대상성 간경변 환자 45명 중 엔테카비어 치료 12개월에, 32명(71.1%)에서 CTP score의 호전(2점 이상 감소)을 보였고, 2명(4.4%)은 악화(1점 이상 증가)를 보였고 11명(24.4%)은 유지하거나 1점 감소를 보였다. 사망자를 포함할 경우 악화군은 5명(10.4%)이었다. 6개월내 CTP 2 이상 감소한 경우가 30명(66.7%), 6개월 이후는 5명(11.1%)이었다. 6개월 이내 CTP 2 이상 감소하였던 환자 중 3명에서 CTP score가 다시 증가하였으나 모두 치료 전의 CTP 수치와 같거나 1 감소한 상태를 유지하였다. 악화된 2명의 환자의 경우 HBV DNA는 음전이 되었으나 간기능 수치의 악화로 CTP는 상승하였다(Table 2).

CTP score와 MELD score가 치료 전(10.1±2.0, 13.48±4.05)에 비하여 12개월간 엔테카비어 치료 후(7.24±2.0, 9.68±4.85) 각각 3, 4 감소하였다(Table 2). 12개월 간의 엔테카비어 치료기간 동안 CTP score (p=0.001)와 MELD score (p=0.004)의 변화는 호전군과 비호전군 사이에 통계적으로 의미있는 차이가 있었다(Fig. 2, Table 3).

Table 3. Comparison of Virologic and Biochemical Response to Entecavir between the Responder and Non-Responder Groups

	Group	Baseline	3 months	6 months	9 months	12 months	Repeated measure ANOVA (p-value)
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	R	6.04±1.44	1.67±2.24	0.46±0.93	0.17±0.57	0.08±0.38	0.002
	NR	5.83±2.46	1.49±1.44	0.61±0.85	0.36±0.81	0.58±1.30	
ALT (U/L)	R	183.6±366.3	49.9±29.5	39.4±16.0	38.4±20.8	32.1±14.5	0.152
	NR	129.2±88.1	56.4±27.8	46.2±36.9	53.2±44.3	51.0±49.9	
Total bilirubin (mg/dL)	R	4.2±3.4	2.2±0.9	1.6±0.6	1.6±0.7	2.3±4.2	0.038
	NR	3.2±1.8	2.4±1.4	2.3±1.5	2.9±2.5	3.5±3.5	
Albumin (g/L)	R	2.90±0.58	3.24±0.63	3.40±0.54	3.65±0.51	3.71±0.56	0.023
	NR	2.99±0.43	2.99±0.41	3.08±0.43	3.04±0.50	3.04±0.34	
Prothrombin time (INR)	R	1.59±0.28	1.38±0.18	1.28±0.17	1.21±0.14	1.19±0.16	0.01
	NR	1.35±0.16	1.21±0.12	1.19±0.13	1.21±0.09	1.22±0.22	
CTP score	R	10.25±2.07	8.25±2.02	7.25±1.80	6.85±1.60	6.50±1.82	0.001
	NR	9.80±1.30	8.80±1.79	8.00±1.00	8.80±0.84	9.20±1.10	
MELD score	R	13.44±3.50	10.83±2.78	9.18±2.98	8.52±2.72	8.25±3.09	0.004
	NR	13.97±3.23	9.40±0.09	8.65±1.57	9.04±2.83	9.82±4.84	

Values are presented as mean±SD. The results were used by an item deletion method about missing values in each follow-up data of every interest factors.

R, responder group, defined as a decrease in CTP score of ≥2; NR, non-responder group, defined as a decrease in CTP score of ≤1 or an increase; CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, model for end stage liver disease.

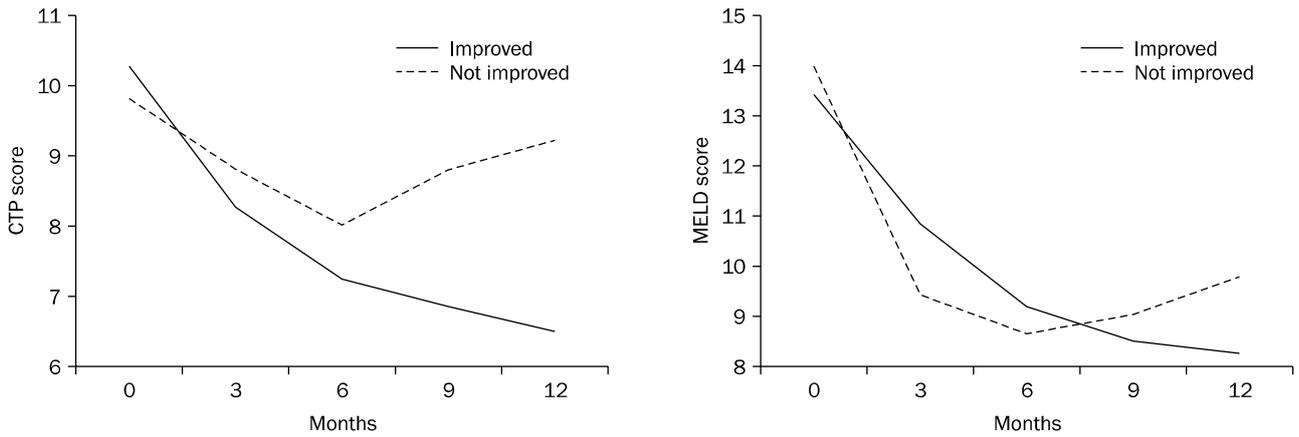


Fig. 2. Changes of Child-Turcotte-Pugh (CTP) score and model for end stage liver disease (MELD) score during entecavir therapy.

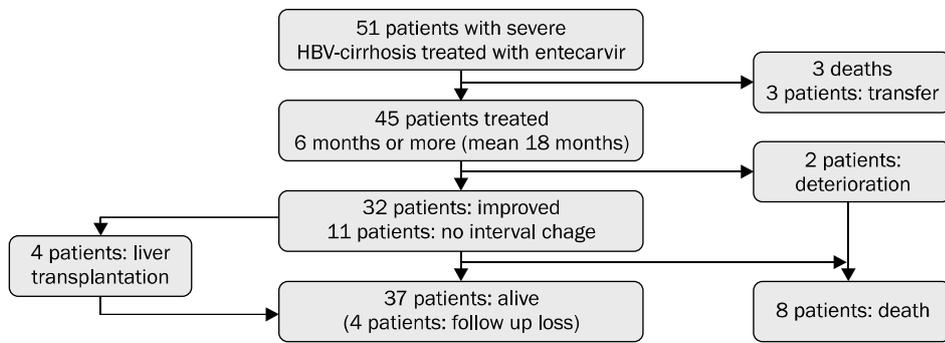


Fig. 3. Clinical outcome of 45 patients treated with entecavir therapy.

Table 4. Univariate Analysis for Factors Associated with Therapeutic Effectiveness in Decompensated Cirrhosis

Factors	p-value
Total bilirubin (mg/dL)	0.254
Albumin (g/L)	0.209
Prothrombin time (INR)	0.004
AST (U/L)	0.652
ALT (U/L)	0.565
HBV DNA (IU/mL)	0.643
Creatinine	0.422
Platelet	0.422
Child-Turcotte-Pugh score	0.573
MELD score	0.22
HBeAg positive	0.141
HEP	0.25

MELD, model for end stage liver disease; HEP, hepaticencephalopathy.

3. 임상경과

평균 추적기간은 18개월이었으며 51명의 환자 중 3명은 6개월 내에 연고지 병원으로 전원되었고 남은 48명 중 3명은 6개월 내 조기 사망하였으며, 32명은 호전, 11명은 무반응, 2명은

악화를 보였다. 사망자는 11명으로 CTP score가 악화된 군에서 4명(조기 사망자 포함), 무반응군에서 4명, 호전된 군에서도 3명이었다. CTP가 2 이상 감소하였지만 사망한 경우도 3명 있었고 이들 모두 6개월 이내 HBV DNA는 음전되었다. 이중 1명은 본원에서 추적관찰할 때까지는 CTP 감소를 보였으나 추적 소실된 뒤 사망하였으며, 다른 1명은 폐렴으로 인해 사망하였고, 또 다른 1명은 지속적인 정맥류 출혈로 사망하였다. 4명(호전군 2명, 비호전군 2명)의 환자가 엔테카비어를 12개월 이상 복용한 상태로 외래 추적 관찰하던 중에 간이식을 받았으며 현재 37명이 생존상태이다(Fig. 3).

4. 치료의 호전에 연관된 인자 분석

CTP score의 호전군과 비호전군 사이에 엔테카비어 치료 전의 임상 및 혈청학적 지표들의 통계적인 차이를 보기 위해 univariate analysis를 수행하였다. INR만 통계적으로 유의하였고(p=0.004), 호전군(1.59±0.28)이 비호전군(1.35±0.16)에 비해 INR의 평균값이 높은 것으로 나타났다(Table 4).

CTP score의 호전된 군과 비호전 군 간의 연관된 예후 인자를 알아보기 위해 forward selection method와 backward

Table 5. Factors Associated with Therapeutic Effectiveness in Decompensated Cirrhosis

	p-value	OR (CI)
Creatinine	0.481	0.281 (0.008-9.583)
ALT	0.203	1.006 (0.997-1.015)
Prothrombin time (INR)	0.024	61.869 (1.704->999.999)
AST	0.162	0.992 (0.981-1.003)

This results were analyzed using the variables that are derived from best subset selection.

selection method 및 best subset selection을 수행하여 적합한 인자로 creatinine, ALT, AST 및 prothrombin time (INR)이 선택되었다. 이에 대한 logistic regression을 수행한 결과 INR이 통계적 의미가 있었으며, INR의 값이 높을수록 호전될 가능성이 높은 것으로 나타났다($p=0.024$; $OR=61.869$) (Table 5).

고 찰

간경변증 환자에서 HBV 증식이 지속되면 간부전 및 사망의 위험이 높은 것으로 알려져 있어,⁵ 정기적인 추적관찰을 통하여 B형간염 바이러스의 증식 정도를 확인하고 빠른 시간 내에 항바이러스제를 장기적으로 투여하는 것이 중요하다. 간경변증 환자의 근본적인 치료는 간이식이지만 과거 간이식 후 바이러스 재감염으로 인한 사망이 문제였다.²⁰ 라미부딘을 이식 전 투여함으로써 이식 전후에 B형간염 바이러스의 재감염을 예방할 수 있게 되었다. 그리고 이식 전 CTP score도 호전되어 이식 대기 생존율을 높이는 효과 뿐만 아니라²¹⁻²³ 비대상성 간경변 환자에서 라미부딘 치료가 간기능을 호전시키고^{24,25} 간부전에 의한 사망 또는 간이식 시기를 늦춰줄 수 있음이 밝혀졌다.²⁶ 하지만 라미부딘은 장기 투여 및 약제 중단 후 내성 발현율이 높고 바이러스 돌파현상이 빈번하다는 단점이 있었다.^{27,28} 엔테카비어는 초치료 시 내성 변이에 따른 바이러스 돌파가 드문 것으로 알려졌다.²⁹ HBeAg 보유 여부에 관계 없이 비대상성 간경변 환자에서도 만성간염 환자에서처럼 엔테카비어 단독치료로 간기능이 호전되었음이 밝혀졌다.¹⁹

B형간염에 의한 비대상성 간경변 환자에서 라미부딘 투여 후 간기능이 호전되는 경우, 대부분 6개월 이내 호전되며 6개월 이후에 호전을 보이는 경우는 드물었다.³⁰ 엔테카비어의 경우도 6개월 내에 상당한 임상적 호전을 달성하였지만 조기사망이나 간이식을 받는 경우의 80%가 치료 4개월이내 발생하였다.¹⁹ 이번 연구에서도 평균 18개월의 추적관찰 기간 중 사망한 예가 8명 있었으며, 그 중 6개월 이내 사망한 경우가 3(37.5%)명이었다. Liaw 등³¹은 엔테카비어 투여 48주 후

41.2%에서 CTP 2 이상 감소를 보고하였고, Shim 등¹⁹은 엔테카비어 투여 12개월 후 49.1%로 보고하였다. 이번 연구에서는 6개월 내 CTP 2 이상 감소한 경우가 30명(66.7%), 12개월 이후는 32명(71.1%)이었다.

Shim 등¹⁹은 89.1%의 비대상성 간경변 환자에서 엔테카비어 투여 12개월 후 HBV DNA가 음전되었음을 보고하였으며, Liaw 등³¹은 엔테카비어와 테노포비어 각각 48주간 투여 후 72.7%, 70.5%에서 HBV DNA가 400 copies/mL로 감소하였음을 보고하였다. 이번 연구에서도 엔테카비어 투여 12개월 후 88.9%의 환자에서 HBV DNA 음전(<60 copies/mL)을 확인하였다.

비대상성 간경변 환자에서 엔테카비어 투여에 따른 CTP 호전과 악화에 관련된 인자를 조사하였을 때 CTP score가 2 이상 감소한 환자 군에서 프로트롬빈 시간(INR) 수치가 높은 것으로 나타났다($p=0.004$). 이번 연구의 환자군의 등록 당시의 평균 ALT (171 U/L) 및 평균 CTP score (10.1)가 Liaw 등³¹(평균 ALT, 52 U/L; 평균 CTP, 7)이나 Shim 등¹⁹(평균 ALT, 101 U/L; 평균 CTP, 8.1)의 연구대상에 비해 높았으며 엔테카비어 치료 후 CTP 2 이상 감소한 비율도 높았다. 그러므로 일시적으로 B형간염 바이러스 증식이 활성화된 상태에서 간기능의 악화를 보인 환자들이 다수 포함된 결과 치료 전 INR이 치료 후 CTP 감소와 연관있는 것으로 나타났을 것으로 추정된다.

Shim 등¹⁹과 Liaw 등³¹의 연구에서 엔테카비어 투여 12개월 후에 HBV DNA (\log_{10} IU/mL)가 각각 3.11 (\log_{10} IU/mL), 6.8 (\log_{10} IU/mL) 감소하였고 이번 연구에서도 5.4 (\log_{10} IU/mL) 감소하였다. Shim 등¹⁹과 Liaw 등³¹은 12개월째 ALT가 정상화되는 경우를 각각 76.4%, 41.2%로 보고하였고, 이번 연구에는 ALT 정상화가 53.7%에서 나타났다. 하지만 단변량 분석이나 로지스틱 회귀분석 결과에서 치료 전 HBV DNA나 ALT는 CTP 감소 여부를 예측하지 못하였다.

엔테카비어 투여에 따른 신독성은 거의 없는 것으로 알려져 있지만 비대상성 간경변 환자를 대상으로 한 연구결과는 많지 않다. Liaw 등³¹이 보고한 연구에서 엔테카비어 치료에 의한 신독성(치료 전에 비해 0.5 mg/dL 상승하는 경우)이 발생한 경우가 4.5%였으며, 이번 연구에서도 45명 중 2명(4.4%)에서 보고되어 비대상성 간경변 환자에서도 비교적 안전하게 투여할 수 있을 것으로 판단된다.

이번 연구는 조기사망환자가 분석에 포함되지 않아 연구대상 선정에 있어서 선택 편견이 발생하였을 가능성이 있으며, 이로 인해 엔테카비어 치료 효과가 실제보다 좋은 방향으로 왜곡되었을 가능성이 있다. 하지만 단변량 분석과 로지스틱 회귀분석을 수행하여 호전군과 비호전군에 대한 치료 예측 인자를 찾고자 시도했다는 점에서 의미가 있다.

결론적으로 B형간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변 환자에서 HBV DNA가 활발히 증식할 경우 일부 환자에서 엔테카비어의 치료는 부작용 없이 병의 진행을 늦추고 임상경과를 호전시켰으나, 치료 결과를 예측할 수 있는 인자를 찾기 위하여 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 엔테카비어는 HBV에 강력한 항바이러스 효과가 있으며 내성이 드물게 발생한다. 비대상성 간경변증 환자에서 엔테카비어의 장기치료효과에 대한 연구결과는 많지 않다. 이에 저자들은 B형간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변 환자를 대상으로 엔테카비어 치료효과와 엔테카비어 효과를 예측할 수 있는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 2006년 11월부터 2011년 1월까지 아주대학교 병원에 내원한 만성 B형 간염으로 인한 비대상성 간경변 환자 중 6개월 이상 엔테카비어 치료를 받은 45명을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자는 전 예에서 HBV DNA양성이고 CTP score가 8점 이상이며, HBeAg은 17 명에서 양성이었다. 엔테카비어 치료 3개월마다 HBV DNA, CTP score 및 AST, ALT, 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간, 크레아티닌 등을 검사하였다.

결과: 엔테카비어 투여 12개월 후 HBV DNA는 45명중 40명(88.9%)에서 음전되었다. CTP 점수의 호전을 보인 환자는 45명중 32명(71.1%)이었으며, 2명(4.4%)은 악화를 보였고 11명(24.4%)은 유지하거나 1점 감소를 보였다. 약물 투여 전 HBeAg이 양성되었던 17예 중에서 9명(52.9%)이 음성전이를 보였다. 전체 환자에서 12개월간 엔테카비어 치료 후 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간이 치료 전에 비해 정상화되었다. 전체 환자에서 CTP score, MELD score는 각각 투약 전 10.1 (±2.0), 13.48 (±4.05)에서 엔테카비어 투여 12개월 후 각각 7.24 (±2.0), 9.68 (±4.85)로 감소하였다.

결론: Entecavir는 비대상성 간경변 환자에서 안전하게 간기능을 호전시켰다. INR이 엔테카비어 치료효과를 예측할 수 있는 인자로 관찰되었다.

색인단어: 엔테카비어; 비대상성 간경변증; Hepatitis B virus

REFERENCES

1. Schiff ER. Prevention of mortality from hepatitis B and hepatitis C. *Lancet* 2006;368:896-897.
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management

- of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
4. 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.
5. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
6. Kim JI, Na JS, Bang CS, et al. Study of long term follow-up of interferon therapy in chronic viral hepatitis - in 222 cases during 127 weeks-. *Korean J Hepatol* 1997;6:241-251.
7. Yeon JE, Seo YS, Kim YH, et al. Long-term Follow-up of Patients Treatedwith Interferon Alfa for Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 1999;5:12-21.
8. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
9. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-916.
10. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:1116-1121.
11. 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.
12. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-68.
13. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006;44:593-606.
14. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-962.
15. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
16. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-1531.
17. 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.
18. 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.
19. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
20. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;

- 80:63-71.
21. Kitay-Cohen Y, Ben-Ari Z, Tur-Kaspa R, Fainguelernt H, Lishner M. Extension of transplantation free time by lamivudine in patients with hepatitis B-induced decompensated cirrhosis. *Transplantation* 2000;69:2382-2383.
 22. Keeffe EB. End-stage liver disease and liver transplantation: role of lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2000;61:403-408.
 23. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
 24. Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-210.
 25. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:308-312.
 26. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001;34:411-416.
 27. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int* 2008;2:163-178.
 28. Liaw YF. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 2003;39 (Suppl 1):S111-S115.
 29. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
 30. Jung SR, Suh DJ, Park HJ, et al. Therapeutic efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis in Korea. *Korean J Hepatol* 2002;4:418-427.
 31. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53:62-72.