



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

B형 비대상 간경변증 환자에서 엔테
카비아의 치료 효과

아주대학교대학원

의학과/의학전공

강창준

B형 비대상 간경변증 환자에서 엔테 카비아의 치료 효과

지도교수 조 성 원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함

2010년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

강창준

강창준의 의학석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조 성 원 (서명)

심사위원 이 광 재 (서명)

심사위원 정 재 연 (서명)

아 주 대 학 교 대 학 원

2009년 12월 21일

B형 비대상 간경변증 환자에서 엔테카비어의 치료 효과

배경/목적: 엔테카비어는 강력한 항 바이러스 효과와 적은 내성 발생률로 만성 B 형 간염 환자에서 치료제로 사용되고 있다. 엔테카비어는 비대상 간경변 환자들에게도 안전하게 사용될 수 있는 치료제로 추천되나, 비대상 간경변 환자에서 치료 효과에 대한 연구보고는 드물다. 이에 저자들은 B 형 간염에 의한 비대상 간경변 환자를 대상으로 엔테카비어 치료 효과를 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법: 2006 년 11 월부터 2009 년 9 월까지 아주대학교 병원에 내원한 만성 B 형 간염으로 인한 비대상 간경변 환자 중 6 개월 이상 엔테카비어(0.5mg/day) 치료를 받은 36 명을 후향적으로 조사하였다. 대상 환자는 12 개월 이상 HBsAg 과 B 형 간염 바이러스(HBV) DNA 양성하였고, Child-Pugh 점수가 8 점 이상 이었다. HBeAg 은 13 명에서 양성하였고, HBV DNA 의 중간 값은 7.2×10^6 IU/ml 였다. 엔테카비어 투여 후 Child-Pugh 점수가 2 점 이상 감소한 경우를 임상적 호전으로 정의하였다.

HBV DNA 및 혈액검사는 3 개월 간격으로 측정하였으며, HBV DNA 는 real time PCR 로 측정하였다.

결과: HBV DNA 는 엔테카비어 투여 6 개월째 76.5%, 12 개월째는 모든 예에서 음전화하였다. 13 명의 HBeAg 양성환자는 전 예에서 6 개월 이내에 HBeAg 이 소실되었다. AST, ALT, 프로트롬빈 시간은 치료 3 개월만 에 의미 있게 정상화 되었으며, 빌리루빈 과 알부민은 6 개월째에 의미 있는 호전을 보였다. Child Pugh 점수의 호전을 보인 환자는 36 명중 25 명(69%)이었으며, 2 명은 변화가 없었다. 나머지 9 명은 악화되었다. Child-Pugh 점수 13 점 미만인 환자에서는 32 명중 27 명(72.9%)에서 호전되었으며, 13 점 이상인 환자에서는 4 명 모두 호전이 없었다. 호전된 모든 환자는 치료 6 개월 내에 Child Pugh 점수가 감소하였다. 약물 투여 중에 바이러스 돌파 현상을 보인 예는 관찰 할 수 없었다.

결론: 엔테카비어의 투여는 B 형 비대상 간경변 환자의 약 70%에서 간 기능을 호전시켰다. 약물 투여 전 Child Pugh 점수가 높은 환자에서는 호전이 없었다.

핵심어: 엔테카비어, 비대상성 간경변, HBV DNA



차 례

국문요약	i
차례	iii
그림차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 대상환자 및 방법	3
A. 연구대상	3
B. 연구방법	4
C. 통계	4
III. 결과	5
A. B형 간염 바이러스 지표의 변화	5
B. 간 기능 검사의 변화	6
C. Child-Pugh 점수의 변화	8
D. 임상경과	9
IV. 고찰	11
V. 결론	14
참고문헌	15
ABSTRACT	19

그림 차례

Fig. 1. HBV DNA levels were significantly decreased during entecavir treatment. P value < 0.05	5
Fig. 2. AST/ALT, Bilirubin, Albumin were significantly improved during initial 6 months. P value<0.05.....	6
Fig. 3. Child-Pugh score was significantly improved during 6 month in 36 patients.....	8
Fig. 4. Clinical outcome of 36 patients with decompensated liver cirrhosis after Entecavir therapy	10

표 차례

Table 1. Baseline characteristics of 36 patients with decompensated cirrhosis	3
Table 2. Logistic regression analysis of variable factors associated with response to entecavir. P value < 0.05	9
Table 3. Virologic, serologic and biochemical response to entecavir.....	12



I. 서론

B 형 간염 바이러스 (Hepatitis B virus, HBV)에 의한 만성 감염은 세계적으로 4 억 명 이상이 감염된 흔한 질환이며(Schiff, 2006), 우리나라 성인의 약 5%에서 B 형 간염 바이러스의 감염상태로 추정되고 있다. 만성 B 형 간염 환자의 약 15-40% 정도가 간경변증, 간세포암종 등의 심각한 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다(Ganem 등, 2004; Hoofnagle 등, 2007).

만성 B 형 간염환자의 높은 HBV DNA 수치는 간경변증이나 간세포암종 발생과 밀접한 연관이 있으며(Chen 등, 2006), 간경변이 발생되기 전에 HBV DNA 의 수치를 낮춰서 심각한 합병증의 발생을 줄이는 것이 중요하다. 치료를 하지 않은 대사성 간경변 환자의 경우 5 년 생존율이 83%, 비대상성 간경변 환자의 경우 5 년 생존율이 14%-35%에 불과하므로 비대상성 간경변 환자에서 혈청 HBV DNA 가 양성이면 간 수치에 상관없이 항바이러스제를 투여하거나 간이식을 권고하고 있다. B 형 만성 간염의 항 바이러스 치료제로 인터페론-알파 및 페그인터페론 알파는 주사로 맞아야 하는 불편이 있고 적은 용량의 인터페론에서도 세균감염 및 간 기능 악화로 인한 사망을 유발 할 수 있어 비대상성 간경변 환자에서 사용은 금지되고 있다. 최초로 개발된 경구용 항바이러스제인 라미부딘은 HBV DNA 증식을 강력하게 억제하며 부작용이 거의 없어 간경변 환자에서도 안전하게 사용할 수 있고 조직학적, 생화학적으로 호전되나 (Dienstag 등, 1999; Lai 등, 1998), 약제 내성으로 바이러스돌파 현상이 발생할 경우 간부전으로의 진행 확률이 높은 것 등이 문제가 되었다(Shaw 등, 2006; Keefe 등, 2006; Liaw 등, 2005). 그 이후로 엔테카비어, 아데포비어, 텔비부딘 등의 경구용 항바이러스제가 만성 B 형 간염 환자 및 간경변 환자에서 사용되고 있다

이중 엔테카비어는 뉴클레오사이드 유도체, 특히 구아노신 유도체로서 HBV DNA 중합효소의 시동(priming), 역전사 과정 및 DNA 합성 방해함으로써 바이러스의 DNA 전사 및 복제를 억제하여(Seifer 등, 1998) 간경변, 간세포암종 등의 합병증의 발생을 낮춰 만성 B 형 간염 환자의 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Colonno 등, 2001). 비대상 간경변증 환자에서 엔테카비어 투여는 간 기능을 호전 시킬 것으로 생각하고 있으나 이에 대한 연구는 드물다. 이에 저자 등은 B 형 간염 바이러스와 연관된 비대상 간경변 환자에서 6 개월 이상 엔테카비어 투여한 환자를 대상으로 엔테카비어 임상 효과와 이에 연관된 인자를 알아 보고자 하였다.

II. 대상환자 및 방법

A. 연구대상

2006 년 11 월부터 2009 년 9 월까지 아주대병원에 내원한 만성 B 형 간염에 의한 비대상 간경변 환자를 대상으로 하였다. 환자는 12 개월 이상 HBsAg 과 HBV DNA 가 양성이고, C 형 간염 및 HIV 감염, 간세포암종, 알코올 간질환은 제외하였다. Child-Pugh 점수 8 점 이상으로, 이전에 다른 항바이러스제를 복용한 과거력이 없이 6 개월 이상 엔테카비어(0.5mg/day) 치료를 받은 환자는 40 명이였다. 40 예의 환자 중 1 명은 치료 시작 후 1 개월 만에 폐렴에 의한 패혈증으로 사망하여 분석에서 제외하였고, 추적 관찰 중 중도소실은 3 명(7.5%)이 있었다. 이들 3 명은 모두 6 개월째에 연고지 관계로 지역연고 병원으로 전원 되어 분석에서 제외하였다. 최종 36 명의 화자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 이들의 추적 관찰 기간은 6-33 개월(중앙값 18 개월)이었고 임상적 특징은 다음과 같았다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of 36 patients with decompensated cirrhosis

항목	값
Age (Years)	55 (32-73)
Sex (M/F)	24/12
Ascites	19 (54.2%)
HEP	18 (51.4%)
Bilirubin (mg/dl)	3.98 (1.3-13.9)
Albumin (g/L)	2.95 (2-4.4)
Prothrombin time (INR)	1.60 (1.17-3.06)
AST (U/L)	205 (36-1530)
ALT (U/L)	184 (10-1922)
Child Pugh score	
8-9 (child B)	16 (45.7%)
10-12	15 (40%)
13-15	5 (14.3%)
HBeAg Positive	13 (44.8%)
HBV DNA (IU/mL)	7.2 × 10 ⁶

B. 방법

대상 환자들에게 매일 엔테카비어 0.5mg 을 경구투여 하였다. 이들은 매 3 개월마다 HBV DNA, AST/ALT, 알부민, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간, HBeAg, Anti - HBe 를 검사하고 복수, 간성 혼수 등의 임상상태를 기록하여 Child-Pugh 점수를 계산하였다. 혈청 AST/ALT, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간(INR)은 표준 실험실 방법으로 측정하였다. HBsAg(Abbott Laboratories, Abbott Architect, USA), HBeAg, Anti-HBe(Abbott Laboratories, Abbott Architect, USA)는 방사면역측정법(Abbott Laboratories, Abbott Architect, USA)으로 측정하였고, HBV DNA 는 Real time PCR 로 COBAS TaqMan™ HBV (TaqMan test; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ)를 이용하였으며 측정 한도는 12 IU/mL 였다. 치료 효과의 판정은 엔테카비어 치료 전과 치료 중 3 개월마다 그리고 마지막 방문시기의 Child-Pugh 점수의 변화로 임상적인 호전유무를 평가하였고 2 점 이상 낮아진 경우를 호전, 투여 전 보다 1 점 이상 높아진 경우를 악화, 투여 전 과 같거나(0 점) 1 점 호전을 보인 경우에는 반응 없음으로 정의하였다. HBV DNA 가 음전 되었다가 다시 검출되는 경우를 바이러스 돌파로 정의하였다.

C. 통계

Child-Pugh 점수의 변화 및 AST/ALT, 알부민, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 타임(INR), HBV DNA 의 약물 투여전과 치료 동안의 비교는 반복측정 분산분석(Repeated measures analysis of variance with contrast, RMANOVA, SPSS 12.0.1)을 시행 하였고 Child-Pugh 점수의 호전된 군과 악화된 군간의 연관된 예후 인자를 보기 위해 로지스틱 회기 분석(Logistic regression analysis, SPSS 12.0.1)을 시행 하였으며, $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 하였다.

III. 결과

A. B형 간염 바이러스 지표의 변화:

총 36 명의 모든 환자에서 엔테카비어 투여 전 HBV DNA 양성 소견을 보였다. 엔테카비어 투여 후 HBV DNA 값은 유의한 차이($P < 0.01$)를 보이며 지속적으로 감소하였다. 약물투여 전 HBV DNA 는 7.2×10^6 IU/mL 였으며, 약물 투여 후 3 개월째에 HBV DNA 는 3.2×10^6 IU/mL 로 감소를 보이고 6 개월 (27 명중 22 명, 81.4%) 이후 마지막 방문시기에는 모든 예에서 음성이었다. (Fig. 1)

임상경과가 호전되어 외래에서 지속적인 추적관찰 중인 27 명의 모든 예에서 바이러스 돌파현상은 분석시점까지 관찰되지 않았다.

HBeAg 이 양성이었던 13 예에서 모두 6 개월 내에 HBeAg 이 소실되었다.

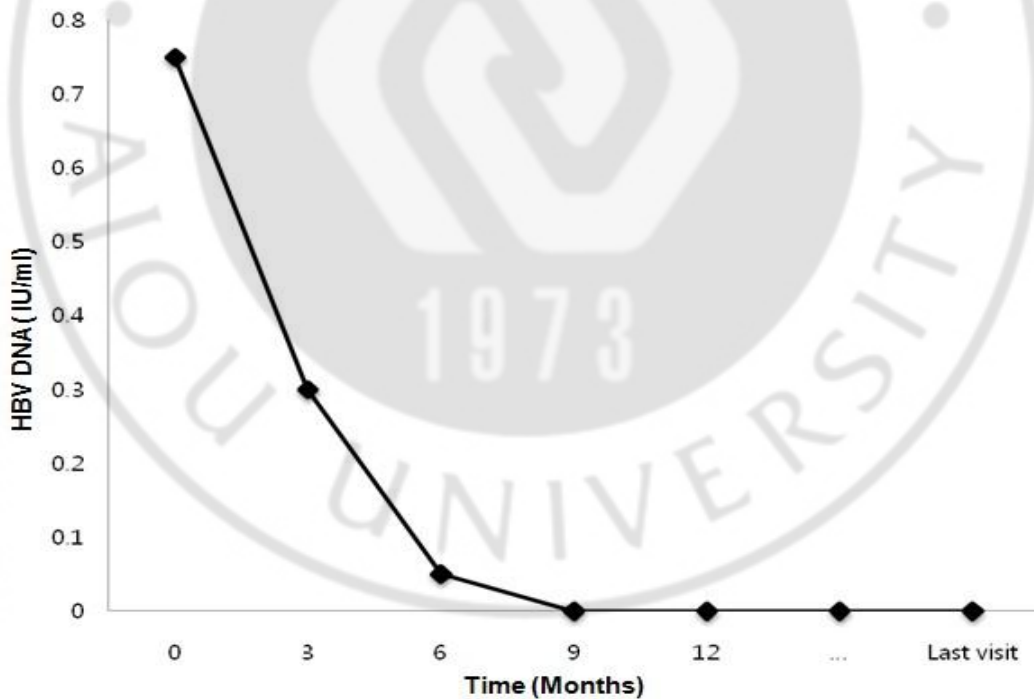
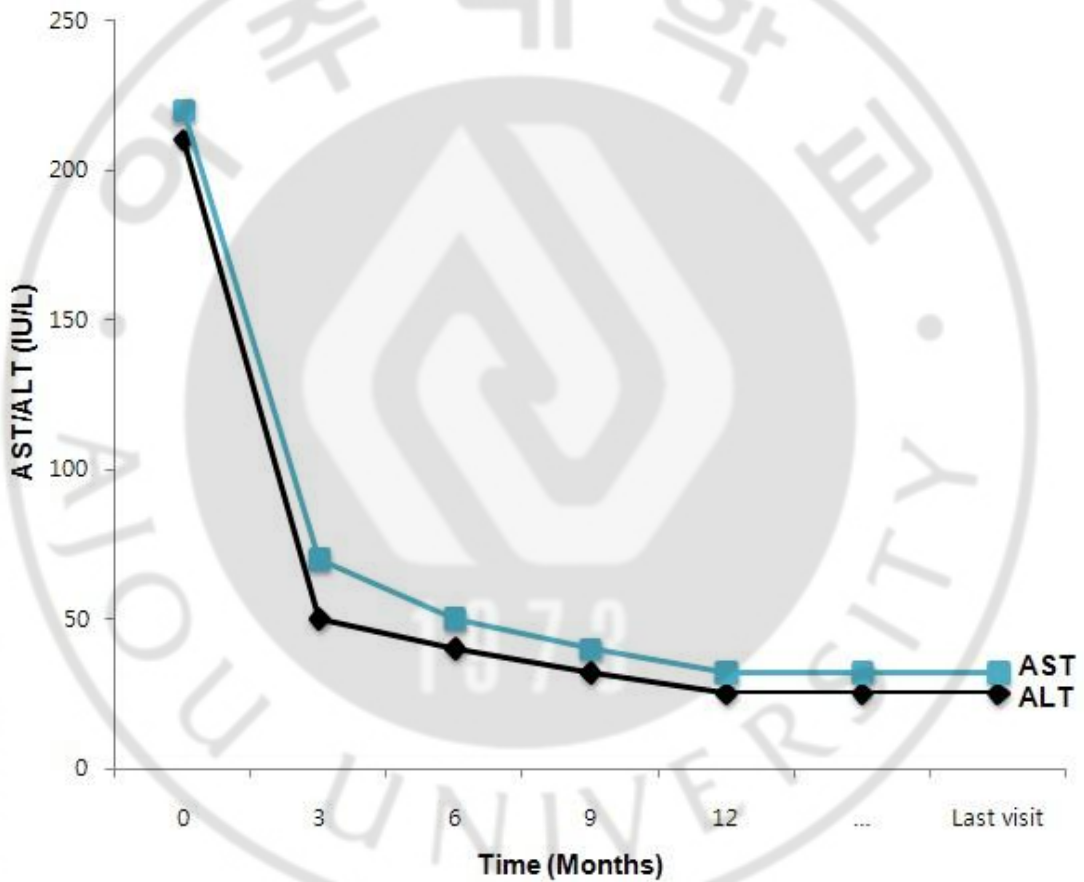


Fig. 1. HBV DNA levels were significantly decreased during entecavir treatment. P value < 0.05

B. 간 기능 검사의 변화:

엔테카비어 투여 후 AST(P=0.012), Bilirubin(P < 0.01), Prothrombin time(P=0.009)은 약물 투여 후 3 개월째부터 통계적으로 의미 있게 호전되었으며, ALT(P=0.044), Albumin(P=0.002)은 약물 투여 후 6 개월부터 의미 있게 호전되었다. (Fig. 2)



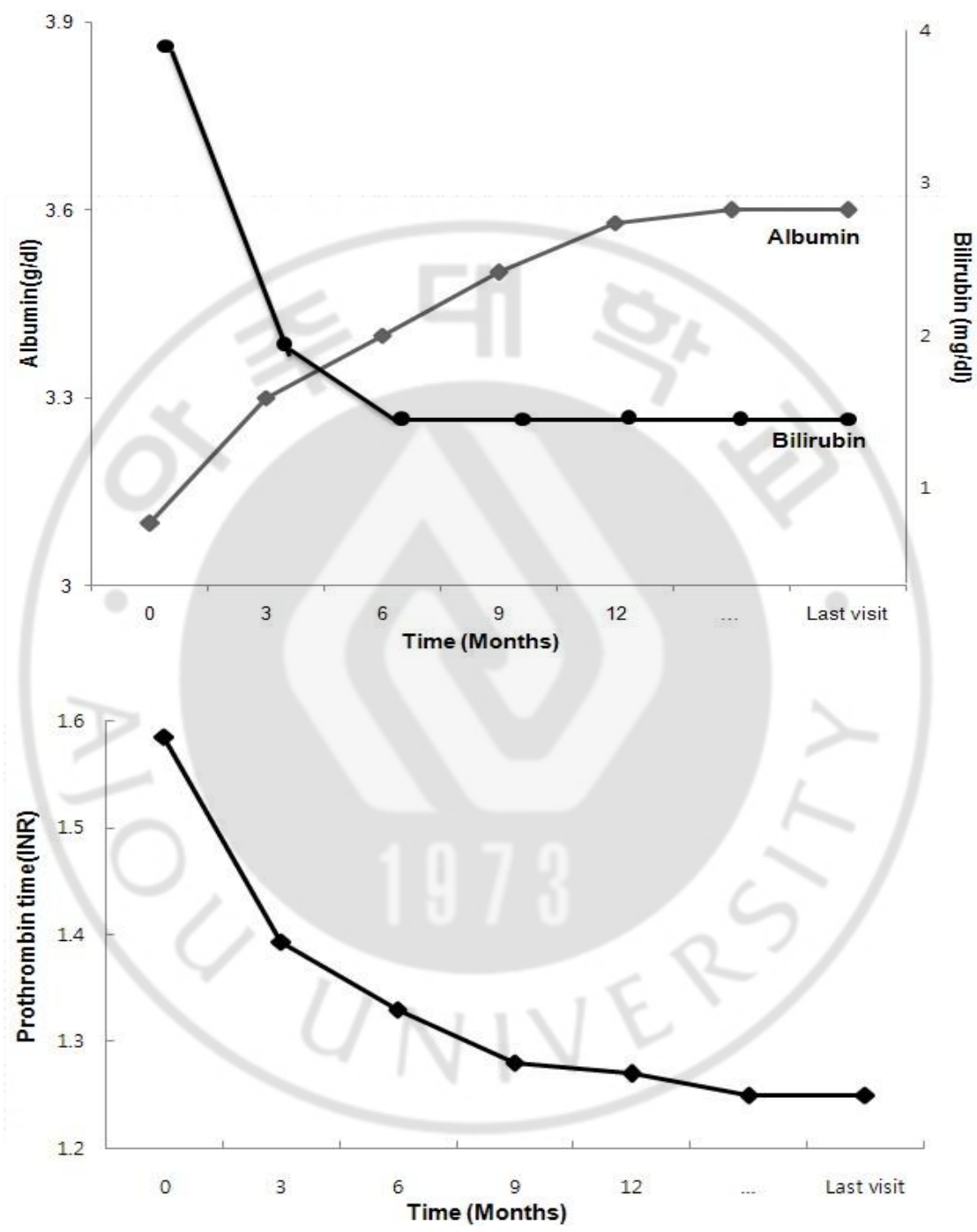


Fig. 2. AST/ALT, Bilirubin, Albumin were significantly improved during initial 6 months. P value <0.05

C. Child-Pugh 점수의 변화:

엔테카비어 투여 후 3 개월째부터 통계적으로 유의한 Child-Pugh 점수의 감소 ($P < 0.01$) 를 보이며, 6 개월 시점에 가장 많은 점수 차를 보이다가 9 개월 시점부터는 변화가 없었다. (Fig. 3)

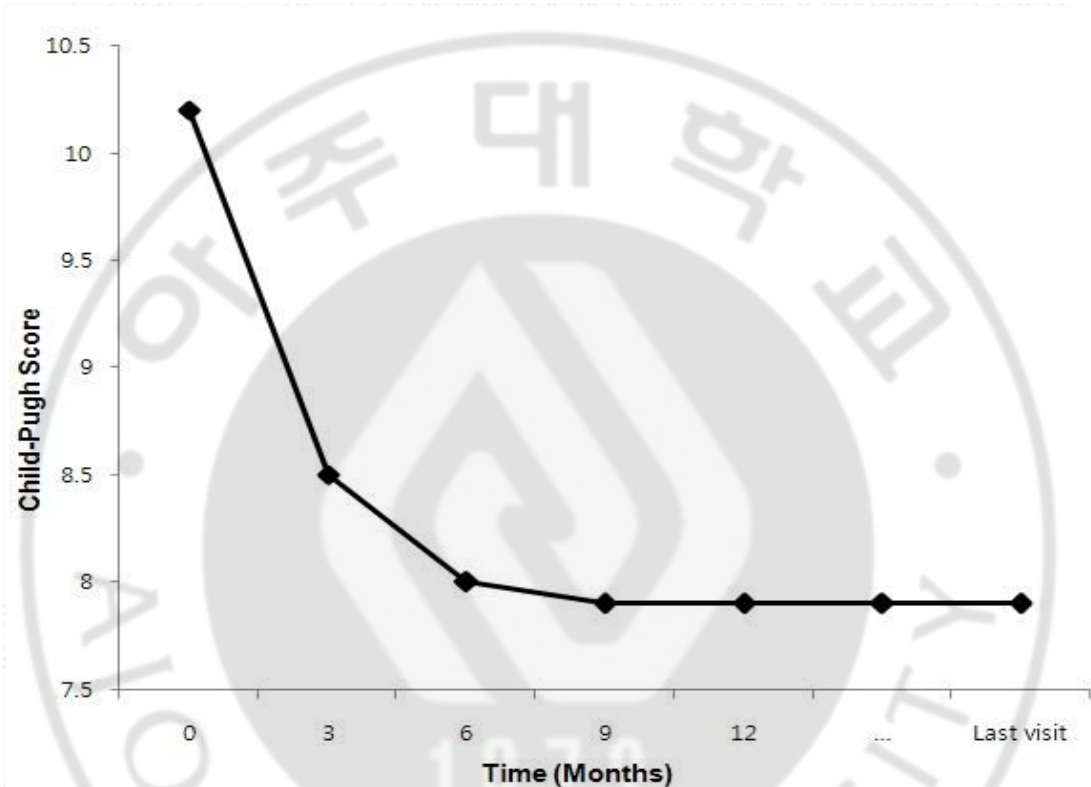


Fig. 3. Child-Pugh score was significantly improved during 6 month in 36 patients.

6 개월 이상 엔테카비어를 투여한 비대상 간경변증 환자 36 명중, 25 명(69.4%)에서 Child-Pugh 점수의 호전(2 점 이상 감소)을 보였고, 2 명(5.6%)은 이전 점수(8 점)을 유지하였으며, 9 명(25%)은 악화(1 점 이상 증가)되었다. Child-Pugh 점수가 호전된 군에서 마지막 방문시기에 다시 악화된 경우는 없었다.

D. 엔테카비어 치료반응에 미치는 요인 분석:

호전과 악화에 관련된 인자를 다중 회귀 분석으로 분석하였을 때 약물 투여 전 Child-Pugh 점수가 높을 수록 악화될 확률이 높았으며 (OR=27.9, CI 95%, P =0.031), 그 외에 성별, 나이, 치료 전 HBV DNA 수치, HBeAg 양성 여부, 복수의 조절 정도, 간성 혼수 및 정맥류출혈 여부, 치료 전 AST/ALT, Bilirubin, Albumin, Prothrombin time (INR) 수치와는 관련이 없었다.(Table 2.)

Table 2. Logistic regression analysis of variable factors associated with response to entecavir. P value < 0.05

Factor	P-value	OR
Gender (Male/Female)	0.359	0.048
Age	0.094	0.774
AST (U/L)	0.906	0.997
ALT (U/L)	0.892	0.995
Bilirubin (mg/dl)	0.137	0.250
Albumin (g/dl)	0.231	12.456
Prothrombin time (sec)	0.853	2.601
C-P score	0.031	27.946
Ascites (present/absent)	0.648	16.793
Hepatoencephalopathy (present/absent)	0.997	21.455
Varix bleeding (present/absent)	0.517	24.990

E. 임상경과:

Child-Pugh 점수의 호전 및 변화가 없었던 27명의 환자군은 마지막 방문시기 (최장 33개월)까지 엔테카비어를 복용하였으며, 특히 부작용 없이 외래에서 추적관찰 하였다. Child-Pugh score의 악화를 보인 9명중 4명은 간부전 및 폐렴에 의한 합병증으로 모두 12개월 이내 사망하였고, 5명은 임상상태가 약물 투여에도 호전 없이 생체부분간이식을 받고 분석시점까지 엔테카비어를 투여 받고 있었다. (Fig. 4)

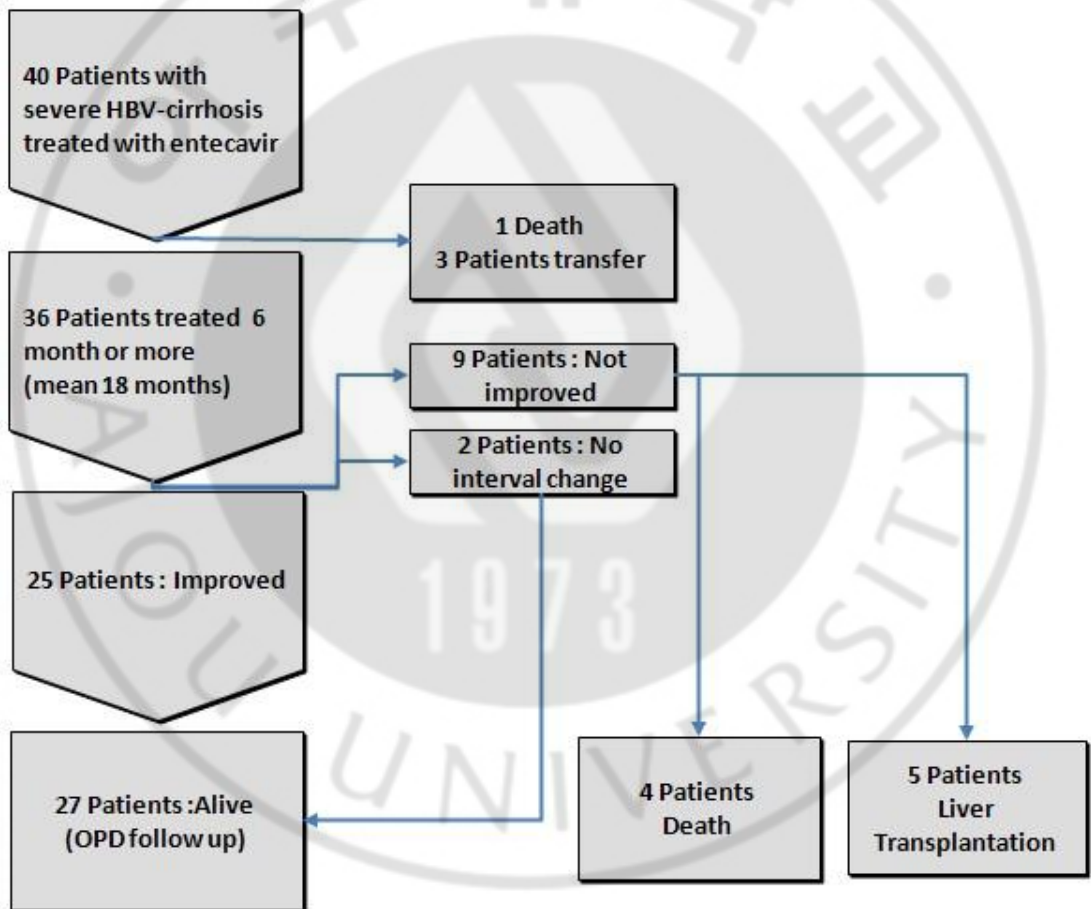


Fig. 4. Clinical outcome of 36 patients with decompensated liver cirrhosis after entecavir therapy.

IV. 고찰

만성 B 형 간염 치료 목표는 간경변, 간세포암, 간부전으로의 진행을 억제하는 것이다. 만성 B 형 간염에서 간경변으로 진행되는 확률은 HBeAg 양성환자는 매년 2-6%, HBeAg 음성환자는 매년 8-10%이다. 간경변 환자는 HBV 증식이 지속되면 합병증의 발생과 사망률이 높아지기 때문에(Saldanha 등, 2001), 항바이러스제의 치료가 중요하다. 이미 복수, 간성혼수, 정맥류 출혈, 간신증후군 등의 합병증이 발생한 비대상 간경변증 환자의 경우 궁극적인 치료는 간이식이지만, 이식 후에 HBV 의 재감염이 흔히 발생하였다(Saldanha 등, 2001). 이후 강력한 경구용 항바이러스제인 라미부딘을 비대상 간경변 환자에서 이식 전, 후에 투여함으로써 간이식후에 B 형 간염 바이러스에 의한 재감염을 예방할 수 있으며 이식 전 Child-Pugh 점수의 호전으로 이식대기 전 생존율을 높이는 효과가 있음이 알려졌다(Saldanha 등, 2001; Keefe 등, 2000; Yao 등, 2000). 또한 여러 연구에서 비대상 간경변 환자에서 라미부딘의 장기적인 투여는 간 기능 수치의 호전 과 생존율의 향상에 도움이 된다는 결과가 보고 되었다(정세라 등, 2002; Jean-Pierre 등, 2000). 하지만 라미부딘의 장기 투여 및 약제 중단 후 내성발현, 바이러스 돌파 현상, 그에 따른 병의 재발과 간부전이 발생하는 단점이 있었다(Leung 등, 2008; Liaw 등, 2003). 반면에 엔테카비어는 라미부딘에 비해 초 치료 환자에서 내성 변이가 드물고 (Tenne 등, 2009), 항 바이러스 치료효과는 차이가 없었다(Chang 등, 2006; Lai 등, 2006; Eugen 등, 2008).

현재까지 비대상성 간경변 환자에서 라미부딘의 효과를 관찰한 연구는 보고되어 있지만, 아데포비어, 엔테카비어의 치료효과에 대한 연구보고는 드물다.

36 명의 환자에서 엔테카비어를 투여한 후 HBV DNA 는 3 개월째 13 명(36.1%)에서, 6 개월째는 27 명(75%), 12 개월째에 모두 HBV DNA 는 음성이었고 바이러스 돌파 현상을 보인 경우는 없었다. HBeAg 은 36 명 중 13 명의 환자에서 양성이었으며 이중 7 명은 3 개월에, 나머지 6 명은 6 개월에 모두 HBeAg 이 소실되어 비대상 간경변 환자는 엔테카비어 치료에 대하여 좋은 반응을 보였다. (Table 3.)

Table 3. Virologic, serologic and biochemical response to entecavir.

	Baseline	Week 12 (n=36)	Week 24 (n=36)	Week 36 (n=27)	Week 48 (n=19)	Last visit (n=17)
HBV DNA PCR negative, n(%)	0 (%)	13 (36.1%)	27 (75%)	27 (100%)	19 (100%)	17 (100%)
HBeAg loss, n(%)	0 (%)	7 (53.8%)	13 (100%)	13 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Viral breakthrough	-	-	-	-	-	-
AST/ASL (u/L, mean±SD)	211.7 / 187.2	72.3/51. 3	52.2/40. 3	41.4/33. 4	38.8/28. 5	38.6/28. 3
Total bilirubin (mg/dl, mean±SD)	4.17	2.93	2.09	1.47	1.52	1.45
Albumin (g/dl, mean±SD)	2.95	3.2	3.3	3.67	3.68	3.67
Prothrombin time (INR, mean±SD)	1.61	1.46	1.41	1.26	1.23	1.22
Improvement of C-P score, n(%)	0 (0%)	20 (55.5%)	25 (67.4%)	25 (92.6%)	19 (100%)	17 (100%)

간 기능 수치 및 임상상태는 엔테카비어 투여 6 개월 이내에 호전을 보여 비대상 간경변 환자를 대상으로 라미부딘을 투여한 이전 연구에서와 같은 경향을 보였다. 항바이러스 약제 투여 6 개월 이내에 임상적 호전을 보이지 않는 경우에는 간이식을 준비해야 함을 보여 주었다(정세라 등, 2002; 최문석 등, 2000; Eugene Schiff 등, 2008). 라미부딘을 사용한 이전 연구와는 달리 1 년 이상의 관찰기간 동안 바이러스 돌파를 보인 경우는 없었고, 관찰기관 중 호전되었다가 다시 악화된 경우도 관찰되지 않아 차이를 보였다.

연구에 참여한 36 명에서 엔테카비어 치료 후 Child-Pugh 점수의 변화를 관찰하였다. 25 명은 호전, 2 명은 악화 없이 이전 상태를 유지, 9 명은 점수가 1 점 이상 상승하여 악화되는 소견을 보였다. Child-Pugh 점수는 엔테카비어 투여 6 개월까지 감소하였으나 6 개월 이후에는 차이가 없었다.

비대상 간경변 환자에서 항바이러스 약제의 효과를 관찰한 연구에서는 대상 환자가 적어 반응에 연관된 인자의 분석에 한계가 있다.

본 연구에서는 치료 전 Child-Pugh 점수가 높은 예에서 반응이 불량하였다.

Child-Pugh 점수의 호전을 보인 환자군 대부분은 약물투여 당시 Child-Pugh 점수가 11 점 이내였으며(21 명, 58.3%), 12 점인 환자군 에서는 10 명중 6 명 호전을 보였고, 4 명은 악화되었으며, 투여 전 Child-Pugh 점수가 13 점 이상인 5 명에선 호전이 없었다.

라미부딘을 사용한 이전의 연구에선 Child-Pugh 점수가 13 점 이상인 환자군 에서도 호전된 경우(정세라 등, 2002)가 있었으나 본 연구에서는 13 점 이상인 환자군에선 호전 없이 악화되어 사망하거나 간이식을 받아 차이를 보였다. 엔테카비어 치료반응에 연관된 요인을 찾기 위해서는 대규모의 임상연구가 필요 할 것으로 생각된다.

결론적으로 B 형 간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변 환자에서 빠른 엔테카비어의 치료는 임상경과를 호전 시켰으며 바이러스 돌파현상 없이 안정화 시키는 효과가 있었다. 그러나 약물 투여 후 6 개월 이내에 호전이 없거나, 약물 투여 전 Child-Pugh 점수가 높은 경우에는 약물투여에 대한 반응이 불량하였다.

V. 결론

엔테카비어의 치료는 약 70%의 B형 간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변증 환자에서 간 기능을 호전시켰다. 약물 투여 전 Child-Pugh 점수가 높았던 환자군에서는 호전이 없었다.



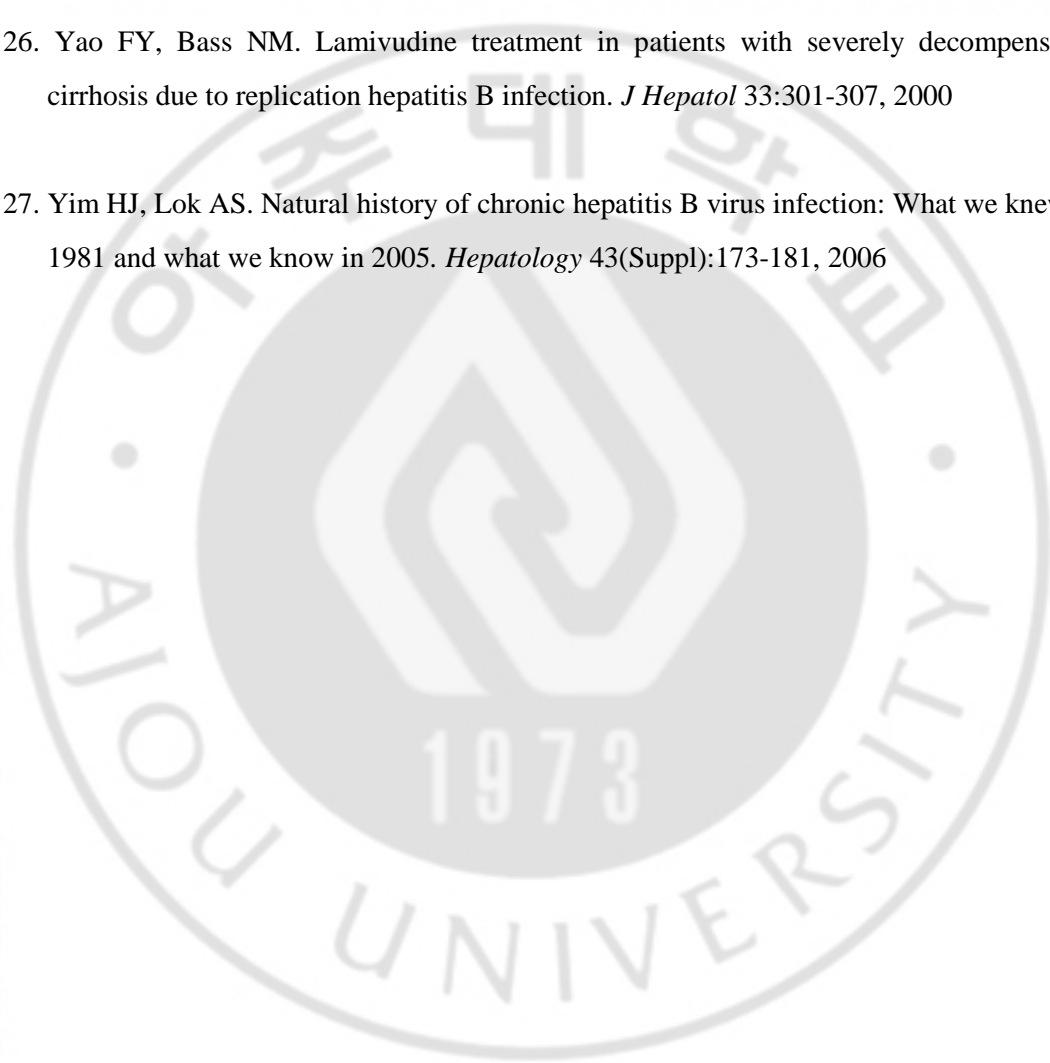
참고 문헌

1. 정세라, 서동진, 이영상 등. B 형 간염 바이러스에 의한 비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료 효과. *대한간학회지* 4:418-427, 2002
2. 최문석, 백승운, 박상중 등. B 형 간염 바이러스 감염과 연관된 비대상성 간경변증 환자에서 라미부딘 치료에 대한 Child-Pugh 점수의 호전. *대한간학회지* 6:481-487, 2000
3. 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* 354:1001-10, 2006
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* 295:65-73, 2006
5. Colonna RJ, Genovesi EV, Medina I, et al. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Infect Dis* 184:1236-1245, 2001
6. Crippin J, Foster B, Carlen B, Borcich A, Bodenheimer H, Retransplantation in hepatitis B-a multicenter experience. *Transplantation* 57:823-826, 1994
7. 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
8. Eugene Schiff, Halis Simsek, William M. Lee, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterology* 103:2776-2783, 2008

9. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350:1118-1129, 2004
10. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleishcer, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45:1056-1075, 2007
11. Jean-Pierre Villebeyvem Lynn D, Condreay, Bernard Willems, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31:207-210, 2000
12. 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* 4:936-962, 2006
13. Keeffe EB. End-stage liver disease and liver transplantation: role of lamivudine therapy in patient with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 61:403-408, 2000
14. Kitay-Cohen Y, Ben-Ari Z, Tur-Kaspa R, Fainguelernt H, Lishner M. Extension of transplantation free time by lamivudine in patient with hepatitis B-induced decompensated cirrhosis. *Transplantation* 69:2382-2383, 2000
15. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:1011-1020, 2006
16. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339:21-68, 1998

17. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int* 2:163-178, 2008
18. Liaw YF. Result of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 39(suppl 1):S111-S115, 2003
19. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. *Liver Int* 25:472-489, 2005
20. Lok AS, Chung HT, Liu VW, MA OC, Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. *Gastroenterology* 105:1833-1838, 1993.
21. Saldanha J, Gerlich W, Leie 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 amplication techniques. *Vox Sang* 80:63-71, 2001
22. Seifer M, Hamatake RK, Colonna RJ, Standring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerase by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 42:3200-3208, 1998
23. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanism, detection and interpretation. *J Hepatology* 44:593-606, 2006
24. Schiff ER. Prevention of mortality from hepatitis B and hepatitis C. *Lancet* 368; 896-897, 2006

25. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokomowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients in rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 49:1503-1514, 2009
26. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replication hepatitis B infection. *J Hepatol* 33:301-307, 2000
27. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 43(Suppl):173-181, 2006



Efficacy of Entecavir in Patients with Hepatitis B Virus-Related Decompensated Liver Cirrhosis

Chang Joon Kang

Department of Gastroenterology
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung Won Cho)

Background and Purpose: Entecavir (ETV) has a strong antiviral efficacy and low tolerance in patients with chronic hepatitis B. The reports on therapeutic efficacy of ETV in patients with Hepatitis B virus (HBV) -related decompensated cirrhosis are rare. The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of ETV in patients with HBV-related decompensated cirrhosis.

Patients and methods: Thirty-six consecutive decompensated cirrhotic patients who received ETV (0.5mg/day) for more than six months were included. All patients (male: female=24:12, mean age 55.2) were HBV DNA positive, and the Child-Pugh scores were over 8 points. Thirteen patients were HBeAg-positive. Child-Pugh score, AST/ ALT, bilirubin, albumin, prothrombin time and HBV DNA were assessed every 3months during ETV therapy. Clinical improvement was defined as a decrease of Child-Pugh score of at least 2 points.

Results: 76.5% of patients achieved HBV DNA negative at 6th month, and all study patients cleared serum HBV DNA at 12th month. Among thirty-six patients, twenty-five (69%) showed improvement in Child-Pugh score. 2 patients had no change, and 9 patients got worse. Clinical improvement occurred within six months. All 13 HBeAg positive patients showed seroconversion to anti- HBe within six months.

The AST/ALT, prothrombin time were normalized at three months of treatment. Also, there is an improvement of bilirubin and albumin at six months, but Platelet count was not increased. A high Child-Pugh score (>13) was significantly associated with poor response to ETV therapy. Viral breakthrough was not found during drug therapy.

Conclusion: These data suggest that entecavir can result in clinical improvement of liver function in about 70% of patients with HBV related decompensated liver cirrhosis. The patients with high Child- Pugh score (over 13 points) had poor response to ETV therapy.

Key words: Entecavir, Liver cirrhosis, HBV DNA