



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 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

라미부딘유도 HBeAg 혈청전환과
자연적 혈청전환에서
혈청 HBV DNA치의 비교

아주대학교 대학원

의학과

유준환

라미부딘유도 HBeAg 혈청전환과
자연적 혈청전환에서
혈청 HBV DNA치의 비교

지도교수 조성원

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2007년 2월

아주대학교 대학원

의학과

유준환

유준환의 의학 석사학위 논문을

인준함.

심사위원장 조 성 원 인

심사위원 김 진 홍 인

심사위원 유 병 무 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 12월 22일

라미부딘유도 HBeAg 혈청전환과 자연적 혈청전환에서 혈청 HBV DNA치의 비교

서론 만성 B형간염환자에서 자연 혈청전환 군이 라미부딘에 의한 HBeAg 혈청전환 군보다 재발률이 적다고 알려져 있다. 연구자들은 양군에서 혈청전환 당시 HBV DNA 농도를 비교하고자 하였다.

방법 라미부딘에 의해 HBeAg 혈청전환 된 14명과 자연 혈청전환 된 10명을 대상으로 혈청전환당시의 HBV DNA 농도를 예민도가 높은 Cobas Amplicor HBV Monitor법으로 측정하였다. 또한 라미부딘에 의해 HBeAg 혈청전환 된 14명과 혈청전환 되지 않은 13명을 대상으로 치료 시작 후 첫 1년간의 HBV DNA 최저치를 비교하였다.

결과 라미부딘에 의해 HBeAg 혈청전환 후 HBV DNA 평균치는 3.04 ± 1.24 \log_{10} copies/mL 이었다. 자연 혈청전환군은 4.38 ± 1.05 \log_{10} copies/mL로 자연적 혈청전환 군에 비하여 라미부딘 유도 혈청전환 군에서 HBV DNA치가 유의하게 낮았다($P=0.014$). 라미부딘 유도 혈청전환 군과 자연적 혈청전환 군에서 HBV DNA 기준을 10^4 copies/mL 로 분석하였을 때 두 군 간에 유의한 차이 ($P = 0.035$)가 있었으며 10^3 copies/mL 과 200 copies/mL을 기준으로 하였을 때는 유의한 차이가 없었다. 라미부딘에 의해 혈청전환 된 군의 치료 시작 후 1년간 HBV DNA 최저치의 평균농도는 1.99 ± 1.39 \log_{10} copies/mL 이었고 혈청전환 되지 않은 군에서는 2.84 ± 1.13 \log_{10} copies/mL로 HBeAg 혈청전환 군에서 비전환 군에 비하여 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다($P=0.098$).

결론 자연적 HBeAg 혈청전환 군이 라미부딘에 의한 혈청전환군보다 재발률이 적은 이유는 혈청전환 당시의 HBV DNA 농도보다는 간 내 HBV DNA 상태와 관계가 있을 것으로 생각된다.

핵심어: 만성 B형간염, HBeAg 혈청전환, HBV DNA, 중합효소연쇄반응법, 라미부딘

차 례

| | |
|--|-----|
| 국문 요약 | i |
| 차례 | iii |
| 표 차례 | iv |
| I. 서론 | 1 |
| II. 연구대상 및 방법 | 3 |
| III. 결과 | 5 |
| A. 대상군의 특성 | 5 |
| B. 라미부딘 유도 HBeAg 혈청전환 군과 자연적 혈청전환 군에서 혈청 HBV DNA치의 비교 | 7 |
| C. 라미부딘 유도 HBeAg 혈청전환 군과 혈청비전환 군에서 혈청 HBV DNA치의 비교 | 8 |
| D. HBeAg 혈청전환 군에서의 재발 | 9 |
| IV. 고찰 | 11 |
| V. 결론 | 14 |
| 참고문헌 | 15 |
| ABSTRACT | 17 |

표 차례

| | |
|--|----|
| Table 1. Comparison of Demographic Data and HBV DNA Levels between Lamivudine Induced HBeAg Seroconverters and Spontaneous Seroconverters | 5 |
| Table 2. Comparison of Demographic and Biochemical Data between Lamivudine Induced HBeAg Seroconverters and Non-seroconverters | 6 |
| Table 3. Serum HBV DNA Level at the Time of Seroconversion and Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion or Spontaneous Seroconversion | 7 |
| Table 4. The Percentages and Odds Ratio for Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion Compared with Spontaneous Seroconversion at Different Value of HBV DNA | 8 |
| Table 5. The Lowest Serum HBV DNA Level during the First Year in Patients with Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion and Nonseroconversion | 9 |
| Table 6. The Relapse in Patients with Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion | 10 |
| Table 7. The Relapse in Patients with Spontaneous HBeAg Seroconversion | 10 |

I. 서 론

경구용 뉴클레오사이드 유도체인 라미부딘은 B형 간염 바이러스의 역전사 효소에 경쟁적으로 작용하여 바이러스의 증식을 억제한다(Doong 등, 1999). 라미부딘은 만성 B형 간염에서 HBV DNA의 음전, 혈청 ALT치의 정상화, HBeAg의 혈청전환, 그리고 조직학적으로 간 내 염증과 섬유화의 호전에 상당한 효과가 있음이 입증되었다(Lai 등, 1998; Dienstag 등, 1999).

서구에서는 라미부딘 투여 후 HBeAg이 혈청전환 되면 투약을 중단하더라도 재발이 흔하지 않은 것으로 보고 되어있으나(Dienstag 등, 1999) B형 간염의 유병률이 높은 우리나라와 대만에서는 높은 재발률을 보이는 것으로 되어있다(Song 등, 2000; Lee 등, 2002). 라미부딘에 의해 혈청전환 된 환자에서 라미부딘 종료후 12개월 추적기간 동안 누적 재발률은 37.5% 에서 63%까지 보고 되어 있는 반면(Lee 등, 1995; Song 등, 2000; 송병철 등, 2000), 자연 혈청전환 된 환자에서 12개월 추적기간 동안 누적 재발률은 약 5%에서 35% 까지 보고 되어 있다(Fattovich 등, 1990; Krogsgaard 등, 1990; Porres 등, 1991; Bujanda 등, 1996). 그러나 라미부딘에 의한 혈청전환과 자연 혈청전환 간에 이러한 재발률의 차이가 나타나는 이유에 대해서는 자세히 알려진 바가 없다. Lee 등(Lee 등, 2002)은 라미부딘에 의해 혈청전환 된 환자에서 혈청전환 당시의 HBV DNA 농도가 재발을 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다고 보고하였다. Gauthier 등(Gauthier 등, 1999)은 라미부딘 치료 후 10^4 copies/mL 미만으로 HBV DNA 치가 감소한 군에서 HBeAg 혈청전환이 일어난다고 보고하였고, Zollner 등(Zollner 등, 2001)은 라미부딘 치료 후 첫 12개월 동안 PCR로 측정된 HBV DNA가 지속적으로 양성 ($>10^2$ copies/mL)인 군에서는 라미부딘 내성균의 발현이 높아 혈청전환이 잘 나타나지 않고, HBV DNA가 6개월 내에 PCR의 측정 한계치(10^2 copies/mL) 이내로 감소하는 군에서는 라미부딘 내성률이 낮아 상대적으로 HBeAg 소실률이 높다고 보고하였다. 따라서, 라미부딘 치료 중 혈청 HBV DNA의 감소 정도가 HBeAg 혈청전환과 관계가 있다.

Competitive PCR을 이용한 Cobas Amplicor HBV Monitor법은 비증폭방법인 bDNA나 hybrid-capture법에 비하여 예민도가 높아 혈액 1 mL 당 200 copies 이상의 HBV DNA를 정량할 수 있다고 알려져 있다(DiDomenico 등, 1996). 따라서 이 정량법을 이용하면 혈청전환 당시의 HBV DNA치를 정밀하게 측정하여 비교할 수 있다. 또한 라미부딘 치료 후 HBV DNA치가 변화하는 정도를 보다 정밀하게 추적 관찰할 수 있다.

본 연구에서 저자들은 라미부딘에 의한 HBeAg 혈청전환 군과 자연 혈청전환 군에서 혈청전환 시 HBV DNA치를 Competitive PCR법으로 측정하여 비교함으로써 자연 혈청전환 군이 라미부딘에 의한 혈청전환 군보다 재발률이 적은 이유를 찾고자 하였다. 또한 라미부딘에 의해 HBeAg 혈청전환 된 군과 혈청전환 되지 않은 군 간의 치료 시작 후 1년간 혈청 HBV DNA 최저치를 비교하여 혈청전환을 예측할 수 있는 인자를 찾고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구 대상

2000년 8월부터 2005년 12월까지 본원에 내원한 37명의 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자를 대상으로 하였다. 라미부딘 치료를 받은 환자는 27명으로 14명은 치료기간 중 HBeAg 혈청전환이 발생되었으며 13명은 치료기간 중 HBeAg이 지속적으로 존재하였다. 나머지 10명은 라미부딘 치료를 받지 않았으며 관찰기간 중 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 발생되었다. 대상환자는 HBsAg과 HBeAg이 1년 이상 양성이었으며, 혈청 HBV DNA치는 1.4×10^5 copies/mL 이상 이었고 치료 전 ALT치는 100 U/L 이상이었다. 대상 환자들은 치료 시작 6개월 이내에 면역억제제, 스테로이드, 간독성 약제 등의 복용 병력은 없었고 만성 C형간염이나 HIV 감염이 동반된 경우, 임신부 혹은 기타 자가 면역 질환 등의 전신질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

B. 방법

라미부딘 치료 군에서 라미부딘은 1일 1회 100 mg씩 경구로 투여하였고 치료기간은 1명(3개월)을 제외하고는 모두 1년 이상이었다. 자연 혈청전환의 경우는 전환 후 최소한 6개월 이상 혈청전환 상태가 유지된 경우만 포함시켰다. 라미부딘 치료 전과 치료 중 3-4개월 마다 ALT/AST, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA를 측정하였다. 라미부딘을 투여하지 않은 군에서는 3-4개월 마다 AST/ALT, HBeAg, anti-HBe를 측정하였고 HBV DNA는 HBeAg 혈청전환 후 평균 2.1개월에 측정하였다. HBeAg과 anti-HBe의 측정은 microparticle enzyme immunoassay (MEIA, AxSYMTM, Abbott, North Chicago, IL, USA)를 사용하여 측정하였다. HBV DNA측정은 중합효소연쇄반응 정량법을 이용한 Cobas Amplicor HBV Monitor testTM (Roche, Basel, Switzerland)를 이용하였으며 검출한계는 200 copies/mL이었다.

C. 통계

통계는 윈도우용 통계 프로그램(SPSS, Version 11.0.1, Chicago, IL)을 사용하였으며 Mann-Whitney U test와 Pearson chi square test를 이용하여 HBV DNA농도를 비교하였다. p값이 0.05미만인 경우 유의하다고 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

A. 대상군의 특성

37명의 만성 B형간염 환자 중 남자는 31명, 여자는 6명 이었다. 평균 연령은 40.5세(± 8.7)로 20-53세였으며 이중 남자는 40.1세(± 9.2)로 20-53세, 여자는 42.8세(± 6.2)로 37-53세였다. 라미부딘 투여 중 HBeAg 혈청전환이 발생된 군의 평균 연령은 41.0세(± 8.8)이었고, 남자는 12명, 여자는 2명 이었다. 라미부딘 투여 중 HBeAg 혈청전환이 발생되지 않은 군의 평균 연령은 41.8세(± 6.8)이었고 남자는 12명, 여자는 1명이었다. 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 발생된 군의 평균 연령은 38.2세(± 11.1)이었고 남자는 7명, 여자는 3명이었다. 라미부딘을 투여한 대상(27명)에서 투여기간은 평균 25.6 \pm 12.6개월(3-53개월)이었다. 라미부딘 투여 중 HBeAg 혈청전환군은 평균 23.1 \pm 14.4개월(3-53개월), 혈청전환이 없었던 군은 평균 28.3 \pm 10.2개월(13-48개월)이었다. 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 발생된 군에서는 추적관찰 후 평균 28.0 \pm 22.7개월(3-80개월)에 혈청전환이 발생되었다(Table 1,2).

Table 1. Comparison of Demographic Data and HBV DNA Levels between Lamivudine Induced HBeAg Seroconverters and Spontaneous Seroconverters

| | Lamivudine Induced Seroconverters (n=14) | Spontaneous Seroconverters (n=10) | <i>P</i> |
|--|--|---|----------|
| Age(years) (mean \pm SD) | 41.00 \pm 8.87 | 38.20 \pm 11.18 | NS |
| Sex (M/F) | 12/2 | 7/3 | NS |
| HBV DNA at the time of seroconversion (log ₁₀ copies/mL) | 3.04 \pm 1.24 | 4.38 \pm 1.05 | 0.014 |

NS, not significant.

*Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test.

Table 2. Comparison of Demographic and Biochemical Data between Lamivudine Induced HBeAg Seroconverters and Non-seroconverters

| | Lamivudine Induced Seroconverters (n=14) | Lamivudine Induced Nonseroconverters (n=13) | <i>P</i> |
|--|--|---|----------|
| Age(years) (mean±SD) | 41.00±8.87 | 41.85±6.81 | NS |
| Sex (M/F) | 12/2 | 12/1 | NS |
| Pretreatment ALT level (U/L) | 239.7±124.9 | 317.6±386.9 | NS |
| Total treatment duration (months) | 23.14±14.46 | 28.38±10.29 | NS |
| Pretreatment HBV DNA (log ₁₀ copies/mL) | 8.25±8.32 | 8.54±8.76 | NS |
| Lowest HBV DNA during the 1st year(log ₁₀ copies/mL) | 1.99±1.39 | 2.84±1.13 | 0.098 |

NS, not significant.

*Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test.

B. 라미부딘 유도 HBeAg 혈청전환군과 자연적 혈청전환군에서 혈청HBV DNA치의 비교

HBeAg 혈청전환 후 HBV DNA치는 14명의 라미부딘 유도 HBeAg 혈청전환군에서 $3.04 \pm 1.24 \log_{10}$ copies/mL, 10명의 자연적 혈청전환군에서는 $4.38 \pm 1.05 \log_{10}$ copies/mL로 자연적 혈청전환군에 비하여 라미부딘 유도 혈청전환군에서 HBV DNA치가 유의하게 낮았다($P=0.014$, Table 1).

라미부딘 유도 혈청전환군과 자연적 혈청전환군에서 HBV DNA치의 분포는 200 copies/mL 미만에서 각각 4명과 1명, $200 - 10^3$ copies/mL에서 2명과 0명, $10^3 - 10^4$ copies/mL에서 5명과 2명, $10^4 - 10^5$ copies/mL에서 3명과 5명으로 (Table 3) HBV DNA 기준을 10^4 copies/mL 로 분석하였을 때 두 군 간에 유의한 차이 ($P = 0.035$)가 있었으며 10^3 copies/mL 과 200 copies/mL을 기준으로 하였을 때는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Serum HBV DNA Level at the Time of Seroconversion and Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion or Spontaneous Seroconversion

| HBV DNA Level at the Time of Seroconversion (copies/mL) | Lamivudine Induced Seroconverters (n=14) | Spontaneous Seroconverters (n=10) |
|---|--|-----------------------------------|
| <200 | 4(28.5%) | 1(10%) |
| $\geq 200 - < 10^3$ | 2(14.2%) | 0(0%) |
| $\geq 10^3 - < 10^4$ | 5(35.8%) | 2(20%) |
| $\geq 10^4 - < 10^5$ | 3(21.5%) | 5(50%) |
| $\geq 10^5$ | 0(0%) | 2(20%) |

Table 4. The Percentages and Odds Ratio for Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion Compared with Spontaneous Seroconversion at Different Value of HBV DNA

| Cut off Value of HBV DNA (Copies/mL) | Proportion of Patients less than the Cut off Value in Each Group | <i>P</i> | Odds Ratio (95% Confidence Interval) |
|--------------------------------------|--|----------|--------------------------------------|
| 200 | 4/14(28.5%) vs. 1/10(10%) | 0.358 | 3.6 (0.337-38.477) |
| 10 ³ | 6/14(42.7%) vs. 1/10(10%) | 0.172 | 6.75(0.662-68.779) |
| 10 ⁴ | 11/14(78.5%) vs. 3/10(30%) | 0.035 | 8.556(1.332-54.949) |

* Statistical significance test was done by Pearson chi-square test.

C. 라미부딘유도 HBeAg 혈청전환군과 혈청비전환군에서 혈청 HBV DNA치의 비교

라미부딘에 의해 혈청전환 된 군의 치료 시작 후 1년간 HBV DNA 평균 최저치는 1.99±1.39 log₁₀copies/mL이었고 혈청전환 되지 않은 군에서는 2.84±1.13 log₁₀copies/mL로 HBeAg 혈청전환 군에서 비전환 군에 비하여 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다(*P*=0.098, Table 2).

HBeAg 혈청전환 군과 비전환군에서 라미부딘 치료 중 첫 1년간 가장 낮은 HBV DNA치의 분포는 200 copies/mL 미만에서 각각 6명과 3명, 200 - 10³ copies/mL에서 5명과 3명, 10³ - 10⁴ copies/mL에서 3명과 6명, 10⁴ - 10⁵copies/mL에서는 0명과 1명이었다(Table 5).

Table 5. The Lowest Serum HBV DNA Level during the First Year in Patients with Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion and Nonseroconversion

| The Lowest HBV DNA Level during the 1st Year (copies/mL) | Lamivudine Induced Seroconverters (n=14) | Nonseroconverters (n=13) |
|--|--|--------------------------|
| <200 | 6(42.8%) | 3(23%) |
| ≥200 - <10 ³ | 5(35.7%) | 3(23%) |
| ≥10 ³ - <10 ⁴ | 3(21.5%) | 6(46.1%) |
| ≥10 ⁴ - <10 ⁵ | 0(0%) | 1(7.9%) |
| ≥10 ⁵ | 0(0%) | 0(0%) |

D. HBeAg 혈청전환군에서의 재발

14명의 라미부딘 유도 HBeAg 혈청전환 군 중 4예(28.5%)에서 재발이 발생 되었다. 2예는 3개월 후, 나머지 2예는 1개월 후에 재발하였으며 혈청전환 후 HBV DNA치(log₁₀[HBV DNA])는 각각 2.55, 4.16, 4.03, 3.56 이었다. 또한 10명의 자연적 HBeAg 혈청전환 군에서는 2예(20%)에서 재발이 발생 되었다. 1예는 8개월 후, 나머지 1예는 6개월 후에 재발하였으며 혈청 전환 후 HBV DNA치(log₁₀[HBV DNA])는 각각 5.55, 4.75 이었다(Table 6,7).

Table 6. The Relapse in Patients with Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion

| Patient N. | Sex | Age | Baseline | | Time to S.C (month) | At the Time of S.C | | Relapse (Time to Relapse, month) |
|------------|-----|-----|----------|---------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|----------------------------------|
| | | | ALT(U/L) | HBV DNA (log ₁₀ copies/mL) | | ALT | HBV DNA | |
| 1 | M | 53 | 102 | 8.74 | 2 | 28 | 3.08 | No |
| 2 | M | 43 | 112 | 7.44 | 8 | 42 | 2.60 | No |
| 3 | M | 30 | 239 | 8.84 | 4 | 37 | 0.00 | No |
| 4 | M | 22 | 358 | 7.60 | 5 | 37 | 2.27 | No |
| 5 | M | 34 | 314 | 8.01 | 10 | 25 | 3.81 | No |
| 6 | M | 52 | 236 | 7.95 | 3 | 45 | 2.55 | Yes(3) |
| 7 | M | 41 | 310 | 8.54 | 27 | 48 | 3.95 | No |
| 8 | M | 46 | 121 | 7.67 | 3 | 49 | 4.16 | Yes(3) |
| 9 | M | 47 | 504 | 6.77 | 5 | 49 | 1.89 | No |
| 10 | F | 38 | 139 | 8.35 | 20 | 20 | 2.24 | No |
| 11 | M | 52 | 339 | 8.31 | 39 | 43 | 4.03 | Yes(1) |
| 12 | F | 37 | 171 | 7.12 | 2 | 22 | 3.52 | No |
| 13 | M | 42 | 168 | 5.84 | 12 | 37 | 4.99 | No |
| 14 | M | 37 | 323 | 8.17 | 3 | 40 | 3.56 | Yes(1) |

S.C, Seroconversion

Table 7. The Relapse in Patients with Spontaneous HBeAg Seroconversion

| Patient N. | Sex | Age | First visit | | Time to S.C (month) | At the Time of S.C | | Relapse (Time to Relapse, month) |
|------------|-----|-----|-------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------|---------|----------------------------------|
| | | | ALT(U/L) | HBV DNA (log ₁₀ copies/mL) | | ALT | HBV DNA | |
| 1 | F | 53 | 240 | 5.82 | 3 | 25 | 4.77 | No |
| 2 | F | 43 | 86 | 5.76 | 29 | 23 | 3.56 | No |
| 3 | M | 31 | 336 | 8.27 | 7 | 18 | 4.99 | No |
| 4 | M | 38 | 63 | 8.45 | 45 | 50 | 5.36 | No |
| 5 | F | 47 | 152 | 7.17 | 23 | 65 | 4.96 | No |
| 6 | M | 22 | 84 | 8.27 | 42 | 50 | 5.55 | Yes(8) |
| 7 | M | 44 | 61 | 6.29 | 13 | 27 | 3.54 | No |
| 8 | M | 49 | 146 | 7.99 | 20 | 46 | 4.75 | Yes(6) |
| 9 | M | 35 | 140 | 7.50 | 80 | 30 | 4.27 | No |
| 10 | M | 20 | 864 | 8.16 | 18 | 20 | 2.08 | No |

S.C, Seroconversion

IV. 고 찰

만성 B형간염의 자연경과에서 1년에 5-25%비율로 HBeAg 혈청전환이 발생되며(Realdi 등, 1980; Hoofnagle 등, 1981; Viola 등, 1981; Liaw 등, 1983; Fattovich 등, 1986) HBeAg 혈청전환 후 HBV DNA치가 감소하고 ALT/AST치는 정상화 된다. 이 경우를 비활동성 HBsAg 보유자로 명명한다. HBeAg 혈청전환 후 약 8%의 환자에서 HBeAg이 재발현되고 ALT/AST치가 상승하며 대부분 혈청전환 후 1년 내에 발생한다(Anna 등, 1987). 비활동성 HBsAg 보유자에서 PCR법으로 HBV DNA를 측정 한 연구에서 HBV DNA치의 중앙값은 1.3×10^3 copies/mL이며 환자의 16%는 200 copies/mL 이하, 98%는 10^5 copies/mL 이하였다(Michelle 등, 2002). 본 연구에서는 환자의 추적관찰 중 HBeAg 혈청전환 후 HBV DNA치를 PCR법으로 측정하였다. HBV DNA치의 평균값은 $9.2 \times 10^4 \pm 1.1 \times 10^5$ copies/mL이었으며 200 copies/mL 이하는 10%, 10^5 copies/mL 이하는 80%였다. 1년 이내에 재발된 예는 2예(20%)로 HBV DNA치는 각각 3.5×10^5 copies/mL, 5.6×10^4 copies/mL 이었다. 이러한 결과는 대부분의 만성 B형 간염에서 HBeAg 혈청전환 후 HBV DNA치는 $10^3 - 10^4$ copies/mL을 유지함을 알려준다.

라미부딘은 강력한 항바이러스 효과가 있으며 만성 B형간염 환자에서 투여시 HBeAg혈청전환이 발생된다. 그러나 우리나라 환자에서는 라미부딘 투여 중 HBeAg 혈청전환이 일어나더라도 투여 중지 후 약 60%에서 재발된다(Lee 등, 2002). 본 연구에서는 라미부딘 투여 중 HBeAg 혈청전환이 발생된 후 PCR법으로 HBV DNA치를 관찰하였다. HBV DNA치의 평균값은 1.0×10^4 copies/mL 이었고 200 copies/mL 이하는 28.5% 이며 전 예에서 10^5 copies/mL 이하였다. HBV DNA치는 자연적 HBeAg 혈청전환 군에 비하여 라미부딘에 의한 혈청전환 군에서 의미있게 낮았다. 따라서 라미부딘에 의한 혈청전환 군이 자연적 혈청전환 군에 비하여 재발율이 높은 이유는 혈청전환 당시의 HBV DNA치와 관계가 없음을 알 수 있다.

라미부딘 치료로 HBeAg 혈청전환이 얻어졌지만 약물 중단 후 재발이 흔한 이유는 알 수 없다. HBeAg 혈청전환 후에도 바이러스 증식은 지속되는 것이 한 요인이 될 수 있다(Christian 등, 2000). 본 연구에서 혈청전환 후에도 HBV DNA가 저농도로 지속됨을 확인하였다. 또한 라미부딘 치료 중 HBV DNA치가 10^3 copies/mL 이하인 경우는 10^3 copies/mL 이상인 경우에 비하여 재발이 낮은 것으로 되어있으며 혈청전환 후 라미부딘을 장기간 투여하여 HBV 증식을 지속적으로 억제하는 경우에 재발이 낮다고 한다. 본 연구에서 라미부딘 치료 중 HBeAg 혈청전환 군과 비전환 군에서 HBV DNA의 가장 낮은치를 비교하였다. 혈청전환 군에서 1.0×10^3 copies/mL, 비전환 군에서는 4.2×10^3 copies/mL 로 HBV DNA가 낮은 경우에 혈청전환율이 높은 경향을 관찰하였다. 따라서 라미부딘 치료 중 HBV 증식의 억제 정도가 HBeAg 혈청전환과 재발에 관여할 것으로 생각된다.

박 등(박희승 등, 2006)은 라미부딘 치료 6개월과 12개월에 측정된 HBV DNA치가 200 copies/mL 이하인 군에서 이상인 군에 비하여 내성 획득이 낮다고 하였다. 자연적으로 HBeAg 혈청전환이 발생되거나 인터페론 치료에 의하여 혈청전환이 발생한 경우는 재발이 흔하지 않다. 두 경우 모두 ALT/AST의 급성 악화 후 HBeAg 혈청전환이 발생된다. 급성 악화는 간 내 T세포가 활성화 되면서 감염된 간세포를 파괴하여 발생된다. 그러므로 간세포 내에 남아있던 cccDNA 농도차이가 재발률의 차이를 나타낼 수도 있다. Joseph 등(Joseph 등, 2005)은 간 내 HBV DNA 농도(cccDNA 농도와 총 간 내 DNA 농도)는 간 내 B형 간염 바이러스의 활발한 증식을 반영하기 때문에 재발을 예측할 수 있는 좋은 인자가 될 수 있다고 하였다. 또한 Yokosuka 등(Yokosuka 등, 1985)은 치료 종료 후 만성 B형 간염의 재발은 간세포 내에 남아있던 cccDNA로부터 바이러스 증식이 재활성화 되어 나타나는 것이라고 하였다. 시험관내 실험결과 라미부딘은 rcDNA(relaxed circular DNA)에 깊은 영향을 끼치지만 cccDNA에는 거의 영향을 주지 못하며 이는 라미부딘 치료 종료 후 재발을 설명할 수 있는 한 이유가 될 수 있다는 보고도 있다(Moraleda 등, 1997; Lai 등, 1997; Delaney 등,

1999). 따라서 라미부딘에 의한 혈청전환 군과 자연 혈청전환 군 사이에 혈청전환 당시 HBV DNA 의 혈청 농도는 차이가 나지 않지만 간 내 농도는 차이가 날 수도 있다. 이는 최근 몇 년간 보고된 간 내 cccDNA 정량 방법을 통해 비교해 보면 확인할 수 있을 것이라 생각된다(Wong 등, 2004).

V. 결 론

결론적으로, 라미부딘에 의하여 HBeAg 혈청전환이 발생된 경우는 자연적 HBeAg 혈청전환이 발생된 경우에 비하여 혈청 HBV DNA치가 낮다. 그러나 라미부딘에 의한 혈청전환 후 재발이 많은 것으로 보아 간 세포내 HBV DNA 상태가 만성 B형간염의 치료예후를 결정하는 중요한 요인이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 박희승, 이동현, 허 정, 김광하, 강대환, 송근암, 조 몽. 만성 B형간염에서 라미부딘 치료에 의한 혈청 HBV DNA치의 변화와 Viral Breakthrough의 관련성. 대한간학회지 12:173-183, 2006
2. 송병철, 서동진, 이한주, 정영화, 이영상: 만성 B형 간염에서 라미부딘의 치료: 효과, 반응 예측인자 및 치료 후 재발률. 대한내과학회지 58:386-391, 2000
3. Anna S. F. Lok, Ching-Lung Lai, Pui-Chee Wu, Elsie K. Y. Leung, Tat-Shun Lam: Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 92:1839-1843, 1987
4. Bujanda L, Garcia Bengoechea M, Cilla G, Gil I, Arenas JI. Follow up of chronic hepatitis B carriers: Serological course and risk of reactivation. *Rev Esp Enferm Dig* 88:335-339, 1996
5. Christian P, Françoise B, Lieven S, Marie-Anne P, Christian T, Fabien Z: Persistence of viral replication after anti-HBe seroconversion during antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 32:307-316, 2000
6. Delaney WE 4th, Miller TG, Isom HC: Use of the hepatitis B virus recombinant baculovirus-HepG2 system to study the effects of (-)-beta-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine on replication of hepatitis B virus and accumulation of covalently closed circular DNA. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2017-2026, 1999
7. DiDomenico N, Link H, Knobel R, Caratsch T, Weschler W, Loewy ZG, et al: COBAS AMPLICORTM: fully automated RNA and DNA amplification and detection system for routine diagnostic PCR. *Clin Chem* 42:1915-1923, 1996

8. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M: Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology* 30:1082-1087, 1999
9. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 341:1256-1263, 1999
10. Doong SL, Tsai CH, Schinazi RF, Liotta DC, Cheng YC: Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2,3-dideoxy-3-thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8495-8499, 1999
11. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G, et al.: Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 10:141-146, 1990
12. Fattovich G, Rugge M, Brollo L: Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 6:167-172, 1986
13. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowther LM, Dienstag JL, Brown NA, et al: Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 180:1757-1762, 1999
14. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 94:744-748, 1981
15. Krogsgaard K, Aldershvile J, Kryger P, Pedersen C, Andersson P, Dalboge H, et al: Reactivation of viral replication in anti-HBe positive chronic HBsAg carriers. *Liver* 10:54-58, 1990
16. Lai CL, Chien RN, Leung NW: A one-year trial of lamivudine for chronic

- hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group. *N Engl J Med* 339:61-68, 1998
17. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A: Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 25:241-244, 1997
 18. Lee CM, Ong GY, Lu SN: Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol* 37:669-674, 2002
 19. Lee HS, Yoon JH, Kim CY: Frequent reactivations of anti-HBe-positive chronic hepatitis B in patients with no demonstrable HBV DNA in serum by polymerase chain reaction. *Korean J Intern Med* 10:103-107, 1995
 20. Lee KM, Cho SW, Kim SW, Kim HJ, Hahm KB, Kim JH: Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepatol* 9:208-212, 2002
 21. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS: Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 84:216-219, 1983
 22. Michelle MP, Nathalei B, Magalie C, Rahouda A, Bach-Nga P, Stephan O, Corinne C, et al: Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 36:543-546, 2002
 23. Moraleda G, Saputelli J, Aldrich CE, Averett D, Condreay L, Mason WS: Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol* 71:9392-9399, 1997
 24. Porres JC, Carreno V, Moreno A, Bartolome FJ: Reactivation of hepatitis

- B virus in chronic carriers with anti-HBe. *Rev Clin Esp* 189:68-72, 1991
25. Realdi G, Alberti A, Rugge M: Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 79:195-199, 1980
 26. 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* 32:803-806, 2000
 27. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, Liew CT, Hui AY, Wong VW, et al: Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 128:1890-1897, 2005
 28. Viola LA, Barrison IG, Coleman JC, Paradinas FJ, Fluker JL, Murray-Lyon IM: Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers: survey of 100 patients from Great Britain. *Lancet* ii:1156-1159, 1981
 29. Wong DK, Yuen MF, Yuan H, Sum SS, Hui CK, Hall J: Quantitation of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 40:727-737, 2004
 30. Yokosuka O, Omata M, Imazeki F, Okuda K, Summers J: Changes of hepatitis B virus DNA in liver and serum caused by recombinant leukocyte interferon treatment: analysis of intrahepatic replicative hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 5:728-734, 1985
 31. Zollner B, Schafer P, Feucht HH, Schroter M, Petersen J, Laufs R: Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol* 65:659-663, 2001

-ABSTRACT-

Comparison of Serum HBV DNA Levels between Lamivudine Induced HBeAg Seroconversion and Spontaneous Seroconversion

Jun Hwan Yoo

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Sung Won Cho)

Purpose: It has been suggested that the cumulative relapse rate in patients with spontaneous HBeAg seroconversion is usually lower than the rate in patients with lamivudine induced HBeAg seroconversion in Asians with chronic hepatitis B. The aim of this study was to compare serum HBV DNA levels at the time of HBeAg seroconversion between these two groups.

Methods: We retrospectively analyzed 37 patients with chronic hepatitis B. Among them, 14 were seroconverted during lamivudine therapy and 13 were not seroconverted during lamivudine therapy. 10 were seroconverted spontaneously. Serum HBV DNA levels were quantified by Cobas Amplicor HBV Monitor Method.

Results: Mean HBV DNA levels at the time of seroconversion in lamivudine induced HBeAg seroconversion group and spontaneous HBeAg seroconversion group were 3.04 ± 1.24 and 4.38 ± 1.05 \log_{10} copies/mL, respectively. Mean HBV DNA levels at the time of seroconversion in lamivudine induced

seroconversion group was lower than that in spontaneous seroconversion group significantly ($P=0.014$). Mean value of the lowest HBV DNA levels during the first year in lamivudine induced seroconversion group and nonseroconversion group were 1.99 ± 1.39 and 2.84 ± 1.13 \log_{10} copies/mL, respectively. There was no significant difference between them.

Conclusion: Our results suggest that HBV DNA reduction in serum is greater in patients with lamivudine induced HBeAg seroconversion than in those with spontaneous seroconversion. It appears that stronger HBV DNA reduction in serum may not necessarily imply durability of HBeAg seroconversion.

Key Words: Chronic hepatitis B, HBeAg seroconversion, HBV DNA, PCR, Lamivudine