

라미부딘 치료중인 만성 B형 간염 환자에서 약제 내성 바이러스 출현 후의 임상 경과 및 polymerase 유전자의 변이

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기연구소

천갑진, 김연수, 은수훈, 김영석, 천영국, 문종호, 조영덕, 심찬섭, 김부성

목적: 라미부딘은 B형 간염 바이러스에 대하여 항바이러스 작용이 강한 뉴클레오사이드 제제이나 장기간 투여시 약제에 대해 내성을 띠는 변이형 바이러스가 흔히 출현하는 단점이 있다. 변이는 HBV의 polymerase 유전자내의 YMDD motif에서 특징적으로 발생하며 Met552Ile(YIDD) 이나 Met552Val(YVDD)의 형태를 취하는데, YVDD 변이형에는 특징적으로 Leu528Met 변이가 동반되며 Leu528Met 변이가 내성 바이러스의 감소된 증식능을 보상한다고 알려져 있다. 변이형이 발생한 후 임상 양상은 다양한데 라미부딘을 계속 투여하면 일부의 환자에서 HBeAg이 음전될 수 있다고 알려져 있다. 연구자들은 라미부딘 내성 변이형이 나타난 환자에서 변이의 양상을 확인하고 라미부딘을 지속적으로 투여하였을 때 환자가 취하는 임상경과를 알아보려고 하였다. **방법:** HBeAg 양성인 만성 B형 간질환 환자로 라미부딘 투여중 HBV DNA의 breakthrough가 생긴 19 예를 대상으로 하였다. Breakthrough 발생후 평균 12.5±5.8 개월간 환자의 임상경과를 추적관찰하였다. 환자의 혈청 DNA를 추출하여 PCR-direct sequencing 방법으로 HBV polymerase 유전자를 분석하였다. **성적:** 19 예중 4 예 (21%)는 추적 기간중 혈청 ALT치가 정상으로 유지되면서 혈중 HBV DNA의 상승만 지속되었다. 나머지 15 예 (79%)는 정상치의 5 배 이상 ALT치의 동락이 반복되었으나 HBeAg은 추적 기간중 전예에서 음전되지 않았다. 1 예의 환자는 황달과 복수가 동반되는등 간부전이 발생하였다. 가장 빈번한 형태의 변이형은 YIDD 변이로 19예중 11 예(58%)에서 관찰되었다. 6 예(32%)에서는 YVDD와 Leu528Met의 동반변이가 관찰되었고 나머지 2 예(11%)는 야생형인 YMDD의 서열이 관찰되었다. Leu528Met 변이는 YIDD 변이가 있었던 1 예에서도 관찰되었다. Ala529Thr 변이는 YIDD 변이가 있었던 1 예와 야생형(YMDD) 1 예에서 관찰되었다. Breakthrough가 생긴 시점에 야생형(YMDD)이었던 2 예는 HBV DNA 농도가 12 그리고 14 pg/mL로 낮았는데 각각 3 개월 그리고 5 개월이 경과한 후 1431 그리고 308 pg/mL로 상승되었고 모두 YIDD 변이로 전환되어 YMDD 변이는 19 예 전예에서 확인되었다. 결론: YMDD 변이 발생 후 간염의 악화는 빈번하나 HBeAg의 음전은 흔히 일어나지 않음을 알수 있었다. YMDD 변이 발생 후 드물게 간부전증이 합병될 수 있으므로 세심한 주의를 요한다. 라미부딘 내성과 관계되는 변이의 형태는 다양하며 시간 경과에 따라 YMDD 서열이 변화될 수 있음을 확인하였다.

B형 만성 간질환 환자에서의 라미부딘의 효과

고려대학교 의과대학 내과, 정복선* 엄순호, 전준재, 김창덕, 류호상, 현진해 고려대학교 통계학과* 전정미*

<배경 및 목적> 라미부딘은 만성 B형 바이러스(HBV)성 간염의 유용한 치료제이나 아직 치료의 세부지침이 불완전하여 치료기간 및 종료시점 등이 분명치 않다. 본 연구에서는 간경변증을 포함하는 B형 만성 간질환 환자를 대상으로 비교적 장기간에 걸친 라미부딘 투여를 통하여 바이러스에 대한 증식억제 효과, 간 염증에 대한 안정화 효과 및 혈청전환 유도효과를 알아보고, 약제에 대한 내성발생(Viral breakthrough, BT)을 파악하고자 하였으며, BT 및 혈청전환 발생 후 임상 경과를 관찰하고자 하였다. **<대상 및 방법>** 연구 개시 전 6 개월 이내에 혈청 transaminase가 50IU/L 이상의 수치를 보였던 만성 B형 간질환 환자 147예(만성간염 76예, 간경변증 71예)를 대상으로 라미부딘을 1일 100-150mg 투여하고, 1-2 개월 간격으로 추적관찰하였다. 평균연령은 43세, 남녀비는 3:1 이었다. 개시점에서 혈청 HBV DNA는 141 예에서 양성이었으며, 115예가 HBeAg 양성, 32예가 HBeAb 양성소견을 나타내었고, 혈청 transaminase는 7예에서 정상이었다. HBV DNA의 측정용 hybridization법을 이용, 검출되지 않는 경우 음전으로 처리하였다. HBV DNA의 음전 및 breakthrough, transaminase 안정화, HBeAg 소실에 대한 누적발생율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였다. **<결과>** 약효 및 내성발생율은 표와 같다.

Event	baseline	1mo.	3mo.	6mo.	9mo.	12mo.	18mo.	24mo.	30mo.	36mo.	39mo.	42mo.
HBV DNA(median)	179.45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HBV DNA 음전(%)	0	60	92.14	97.14	97.86	-	-	-	-	-	-	-
ALT/AST(median)	77/89	55/62	35/39	28/33	26/30	25/35	28/34	27/37	27/40	24/40	28.5/41	28/50
ALT/AST 안정화(%)	0	9.7	47.0	66.7	76.3	78.1	79.2	81.1	81.1	-	-	-
HBe Ag 소실(%)	0	2.6	5.2	11.4	20.0	26.4	38.2	48.9	57.7	57.7	57.7	57.7
Breakthrough(%)	0	0	0	2.9	9.1	14.2	36.0	56.4	65.7	65.7	65.7	65.7

개시점 HBe Ag이 양성이었던 115예 중 46명에서 HBe Ag이 음전되었으며, 음전된 46예 중 4예는 BT가 발생하였다. 전체 147명의 환자 중 53예에서 BT가 발생하였으나, 발생 후에도 9예는 관찰기간 중 Transaminase가 정상용 유지하였고, 4예는 HBe Ag이 음전화 되었다. **<결론>** 라미부딘은 3년 6개월 투여 시 HBe Ag의 누적음전율은 57% 이었고, 누적BT율은 65%이었다. BT 발생 후에도 24%의 환자에서(17% Transaminase의 정상, 7% HBe Ag음전화) lamivudine 투여가 유용한 것으로 사료된다.