

HBV 역전사효소에 선제 항바이러스 저항돌연변이가 있는 초치료 만성B형간염 환자의 임상특징

건국대학교병원

*이동화, 최원혁, 유병철, 권소영, 김정환

목적: B형간염 항바이러스제에 대한 약제 내성을 보이는 내성 변이 바이러스는 항바이러스제 사용을 했던 환자에게 주로 발생하지만, 항바이러스제를 사용한 경험이 없는 환자에서도 발생할 수 있다. 하지만 이들 환자에서 발생하는 내성 변이 바이러스의 임상적 의미와 항바이러스제 치료에 대한 반응에 대해서는 거의 알려지지 않았다. **대상 및 방법:** 항바이러스제 치료 경험이 없는 만성 B형 간염 환자 403 명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. **HBV** 중합 효소의 역전사 효소 영역에 존재하는 선제성 돌연변이는 고정된 뉴클레오타이드 프로브에 기초한 실시간 PCR 방법에 의해 분석되었다. 403 명의 치료 경험이 없는 환자 중 229 명이 12개월 이상을 경구용 항바이러스제로 치료하였으며, 이들의 항바이러스 효과에 대해서도 분석하였다. **결과:** 대상 환자 403 명 중 rtM204I 돌연변이가 존재한 환자는 총 17 명 (4.2 %)이었고, 남성, 고령, 혈청 빌리루빈과 FIB-4 점수가 높은 환자, 알부민과 프로트롬빈 시간과 혈소판 수치가 낮은 환자, 간경변증이 동반되어 있거나 (10.2 %), 간세포암이 발생한 환자 (8.6 %)에서 더 많이 발견되었다. 다변량 분석 결과, 선제성 rtM204I 돌연변이가 발생한 간경변과 유의한 관련이 있었으나 ($p=0.006$), 간세포암과는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.369$). 선제성 rtM204I 돌연변이가 있는 환자라도 테노포비어 치료 12개월에 완전한 반응을 보였다. **결론:** 선제성 rtM204I 돌연변이는 치료를 받지 않은 만성 B형 간염 환자 중 간경변이 있는 환자에서 간경변이 없는 환자보다 더 자주 발견되었다. 따라서 이런 환자 군은 저항에 대한 유전적 장벽이 높은 테노포비어로 치료하는 것을 선호해야 한다.

표 1. 돌연변이 지표되지 않은 환자의 기본 특성

	이전형 rtM204I N = 286	선제성 rtM204I N = 17	P
성별 (남/여)	236 / 156	15 / 2	0.021
연령 (나이)	43.7 ± 12.6	52.4 ± 10.9	0.005
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	6.05 ± 1.77	6.33 ± 0.66	0.519
αHBsAg (log ₁₀ IU/mL)	3.55 ± 0.70	3.43 ± 0.30	0.334
ALT (IU/L)	94.9 ± 127.6	112.6 ± 76.8	0.571
ALT (IU/L)	182.3 ± 196.3	86.9 ± 66.0	0.790
총 빌리루빈 (mg/dL)	1.00 ± 0.94	1.56 ± 1.05	0.040
알부민 (g/dL)	4.02 ± 0.59	3.69 ± 0.62	0.026
프로트롬빈 시간 (INR)	1.13 ± 0.17	1.26 ± 0.21	0.002
혈소판 수 (x10 ⁹ /mm ³)	183.0 ± 68.7	72.1 ± 41.9	<0.001
FIB-4	3.72 ± 4.34	14.30 ± 17.76	<0.001
간경변 (간경변 존재 / 간경변 없음)	246 / 141	1 / 16	<0.001
간세포암 발생 (n / n%)	301 / 85	9 / 8	0.033

표 3. 경구용 항바이러스제 복용으로 치료받은 229명의 환자에서 항바이러스제 효능 12개월 재검

	univariate		multivariate	
	OR	95% CI	p	OR
성별 (남/여)	1.81 (0.78)	0.47 (0.19)	0.709	0.362 (0.13)
연령	47.2 ± 12.3	45.1 ± 11.1	1.039	0.965 (0.70)
HBsAg status (positive)	7.8 (4.9%)	5.9 (0.16)	0.120	0.054 (0.02)
HBV DNA log ₁₀ IU/mL	5.96 ± 1.39	7.03 ± 1.43	0.965	0.850 (0.70)
αHBsAg log ₁₀ IU/mL	3.47 ± 0.35	3.69 ± 0.74	0.555	0.326 (0.19)
ALT (IU/L)	109.9 ± 164.8	89.9 ± 62.9	1.002	0.959 (0.60)
ALT (IU/L)	119.4 ± 115.9	89.7 ± 81.6	1.003	0.900 (0.56)
총 빌리루빈 (mg/dL)	1.11 ± 0.74	1.10 ± 0.73	1.014	0.607 (0.47)
알부민 (g/dL)	3.79 ± 0.56	3.65 ± 0.64	1.501	0.703 (0.47)
프로트롬빈 시간 (INR)	1.15 ± 0.18	1.16 ± 0.17	0.856	0.179 (0.35)
혈소판 수 (x10 ⁹ /mm ³)	147.7 ± 65.5	143.0 ± 62.7	1.001	0.997 (0.60)
FIB-4	4.09 ± 4.46	4.10 ± 4.09	1.005	0.944 (0.57)
간경변 존재	75 (46.7%)	34 (65.7%)	0.037	0.473 (0.26)
간세포암 존재	41 (25.2%)	10 (20.9%)	0.522	0.453 (0.26)
중요 유전적 장벽 없음	110 (51.0%)	27 (60.3%)	3.033	0.006 (0.00)
선제성 rtM204I	1 (0.4%)	9 (13.4%)	0.201	0.066 (0.03)

약어: INR, international normalized ratio; αHBsAg, quantitative HBsAg levels

약어: CI, confidence interval; INR, international normalized ratio; OR, odds ratio; αHBsAg, quantitative HBsAg levels

표 2. 간경변 및 간세포암과 관련된 독립적인 요인

	간경변 (LC)				간세포암 (HCC)			
	univariate		multivariate		univariate		multivariate	
	LC (n/%)	LC (1) (n/24%)	p	OR	95% CI	p	HCC (n/%)	HCC (1) (n/33%)
성별 (남/여)	111 (27.7%)	134 (54.5%)	0.001	2.029	(1.180-3.486)	0.010	75 (80.6%)	170 (64.8%)
연령	62.9 ± 9.8	38.4 ± 10.9	<0.001	1.121	(1.091-1.151)	<0.001	62.6 ± 9.3	41.3 ± 12.3
HBsAg status (positive)	74 (47.1%)	164 (66.7%)	<0.001	0.950	(0.516-1.748)	0.860	44 (47.3%)	154 (62.6%)
HBV DNA log ₁₀ IU/mL	5.67 ± 1.35	6.32 ± 1.90	<0.001	1.034	(0.847-1.263)	0.740	5.53 ± 1.21	6.29 ± 1.78
αHBsAg log ₁₀ IU/mL	3.33 ± 0.52	3.76 ± 0.73	<0.001	0.579	(0.355-0.942)	0.028	3.30 ± 0.57	3.67 ± 0.69
선제성 rtM204I	16 (10.2%)	1 (0.4%)	<0.001	25.423	(2.569-249.679)	0.006	9 (9.5%)	9 (2.9%)

약어: CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liver cirrhosis; OR, odds ratio; αHBsAg, quantitative HBsAg levels

Sarcopenia is independently associated with the degree of liver fibrosis in type 2 diabetic patients

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

*성민제, 임태섭, 전미영, 김병경, 김도영, 안상훈, 한광협, 박준용, 김승업

Background/Aims: Sarcopenia is associated with liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis B. We investigated the association between sarcopenia and hepatic fibrotic burden in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Patients with T2DM who received comprehensive medical health check-up between 2010 and 2018 were recruited. Muscle mass and fibrotic burden was assessed by computed tomography (CT) at the 3rd lumbar vertebra and fibrosis-4 index (FIB-4), respectively. The study population was divided according to quartile stratification of lumbar skeletal muscle index (LSMI) and patients with lowest quartile (Q1) were considered as having sarcopenia. **Results:** Among 309 patients with T2DM, 75 (24.3%) had sarcopenia. Sarcopenic patients were significantly older and had higher FIB-4 and prothrombin time, whereas they had significantly lower alanine aminotransferase level, body mass index (BMI), and LSMI than those of non-sarcopenic patients (all $P<0.05$). LSMI and FIB-4 by quartile stratification showed a significant negative correlation ($P=0.003$). Multivariate analysis found that female gender and higher BMI were independently associated with the reduced risk of sarcopenia (odds ratio [OR]=0.388 and 0.704, all $P<0.05$), whereas higher FIB-4 was independently associated with the increased risk of sarcopenia (OR=1.817, $P=0.007$). Among the patients with BMI<25 kg/m² (n=165), sarcopenic patients (n=54, 32.7%) had significantly higher FIB-4 than that of non-sarcopenic patients (n=111, 67.3%) (1.66 vs. 1.38, $P=0.004$). **Conclusions:** Sarcopenia is independently associated with fibrotic burden in patients with T2DM. Further studies should investigate whether the improvement of muscle mass can regress liver fibrosis in patients with T2DM.

Figure 2. Association between muscle mass and fibrotic burden by quartile stratification analysis when fibrotic burden is assessed using FIB-4. The muscle mass showed a strong negative association with fibrotic burden ($P=0.003$).

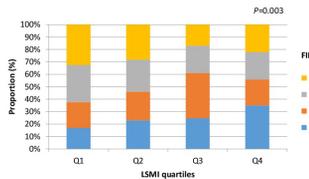


Table 2. Independent predictor of sarcopenia

Variables	Univariate			Multivariate		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Age, years	1.075	1.045-1.106	<0.001	-	-	-
Female	0.657	0.362-1.192	0.167	0.388	0.199-0.755	0.005
Body mass index, kg/m ²	0.743	0.660-0.838	<0.001	0.704	0.618-0.801	<0.001
Hypertension	0.927	0.522-1.644	0.794	-	-	-
Fasting glucose	1.000	0.993-1.007	0.933	-	-	-
Aspartate aminotransferase, IU/L	0.987	0.961-1.014	0.328	-	-	-
Alanine aminotransferase, IU/L	0.975	0.953-0.997	0.026	-	-	-
Gamma glutamyl-transpeptidase, IU/L	0.993	0.984-1.001	0.097	-	-	-
Serum creatinine, mg/dL	1.284	0.852-1.937	0.232	-	-	-
Platelet count, 10 ⁹ /L	0.997	0.993-1.002	0.283	-	-	-
Prothrombin time, INR	11.488	0.471-280	0.134	-	-	-
Total cholesterol, mg/dL	0.996	0.989-1.002	0.193	-	-	-
Triglycerides, mg/dL	0.997	0.993-1.000	0.072	-	-	-
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	1.003	0.981-1.026	0.773	-	-	-
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	0.997	0.989-1.004	0.385	-	-	-
HBsAg, %	1.139	0.918-1.412	0.237	-	-	-
FIB-4	2.195	1.426-3.379	0.003	1.817	1.180-2.797	0.007

CI, confidence interval; INR, international normalized ratio.