

ORIGINAL ARTICLE

## 약제 내성 만성 B형간염 환자에서 테노포비어를 포함한 구원치료의 효과

최강혁\*, 이한민\*, 전백규, 이세환, 김홍수, 김상균<sup>1</sup>, 김영석<sup>1</sup>, 김부성<sup>1</sup>, 정승원<sup>2</sup>, 장재영<sup>2</sup>, 김영돈<sup>3</sup>, 천갑진<sup>3</sup>  
순천향대학교 의과대학 천안병원, 부천병원<sup>1</sup>, 서울병원<sup>2</sup>, 울산대학교 의과대학 강릉아산병원<sup>3</sup> 내과학교실

### Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy for Patients with Drug-resistant Chronic Hepatitis B

Kanghyug Choi\*, Han Min Lee\*, Baek Gyu Jun, Sae Hwan Lee, Hong Soo Kim, Sang Gyune Kim<sup>1</sup>, Young Seok Kim<sup>1</sup>, Boo Sung Kim<sup>1</sup>, Soung Won Jeong<sup>2</sup>, Jae Young Jang<sup>2</sup>, Young Don Kim<sup>3</sup> and Gab Jin Cheon<sup>3</sup>

Departments of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Bucheon Hospital, Bucheon<sup>1</sup>, Seoul Hospital, Seoul<sup>2</sup>, Soonchunhyang University College of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung Asan Hospital, Gangneung<sup>3</sup>, Korea

**Background/Aims:** Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plays a pivotal role in the management of drug-resistant chronic hepatitis B. However, it remains unclear whether TDF-nucleoside analogue combination therapy provides better outcomes than TDF monotherapy. This study aimed to compare the efficacy of TDF monotherapy with that of TDF-nucleoside analogue combination therapy in patients with drug-resistant chronic hepatitis B.

**Methods:** This retrospective cohort study included 76 patients receiving TDF-based rescue therapy for more than 12 months. Suboptimal response was defined as serum HBV-DNA level of >60 IU/mL during prior rescue therapy. Multi-drug resistance was defined as the presence of two or more drug resistance-related mutations confirmed by mutation detection assay. The relationship between baseline characteristics and virologic response (HBV DNA <20 IU/mL) at 12 months were evaluated using logistic regression analysis.

**Results:** Fifty-five patients (72.4%) were suboptimal responders to prior rescue therapy, and 26 (34.2%) had multi-drug resistance. Forty-two patients (55.3%) received combination therapy with nucleoside analogues. Virologic response at 12 months was not significantly different between the TDF monotherapy group and TDF-nucleoside analogue combination therapy group ( $p=0.098$ ). The serum HBV DNA level was reduced to  $-4.49\pm 1.67 \log_{10}$  IU/mL in the TDF monotherapy group and to  $-3.97\pm 1.69 \log_{10}$  IU/mL in the TDF-nucleoside analogue combination therapy group at 12 months ( $p=0.18$ ). In multivariate analysis, female sex ( $p=0.032$ ), low baseline HBV-DNA level ( $p=0.013$ ), and TDF monotherapy ( $p=0.046$ ) were predictive factors for virologic response at 12 months.

**Conclusions:** TDF monotherapy showed similar efficacy to that of TDF-nucleoside analogue combination therapy in patients with drug-resistant chronic hepatitis B. (*Korean J Gastroenterol* 2015;65:35-42)

**Key Words:** Hepatitis B; Drug resistance; Tenofovir; Virologic response

Received August 24, 2014. Revised October 7, 2014. Accepted October 31, 2014.

© 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.  
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

\*These two authors have equally contributed to this work.

교신저자: 이세환, 330-721, 천안시 동남구 순천향 6길 31, 순천향대학교 천안병원 간클리닉

Correspondence to: Sae Hwan Lee, Liver Clinic, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-903, Korea.  
Tel: +82-41-570-3692, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: stevesh@sch.ac.kr

Financial support: This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund. Conflict of interest: None.

## 서 론

B형 간염바이러스 감염자는 세계적으로 약 4억 명 가량으로 파악되며 우리나라의 경우 10세 이상 인구에서 B형간염 항원 양성률은 약 3.7%로 조사되었다.<sup>1,2</sup> 만성 B형간염은 간경변증 및 간세포암종과 같이 치명적인 질환을 유발할 수 있어 사회경제적인 문제가 된다.<sup>3,4</sup> 라미부딘은 B형 간염바이러스의 증식을 억제하는 항바이러스제로 우리나라에서는 약 15년 전 만성 B형간염 환자의 치료에 도입되었으며 만성간염뿐만 아니라 간경변증을 동반한 경우에도 항바이러스 효과와 생존율 향상이 입증되었으나 장기 투여 시 약제 내성 변이 바이러스의 출현과 이로 인한 바이러스 돌파가 임상적인 문제로 대두되었다.<sup>5-7</sup> 이후 출시된 아데포비어와 텔비부딘도 2년 치료 시 약 17-25% 정도의 환자에서 약제 내성 변이 바이러스의 출현을 경험하고 있어 장기 치료 시 약제 내성 발생에서 자유롭지 못하다.<sup>8,9</sup> 현재 이러한 약제 내성 치료의 원칙은 서로 다른 계열의 약제를 병합하여 교차내성의 발생을 예방하는 것이 권유되고 있지만 라미부딘 내성 구원치료가 도입되던 시기에는 아데포비어 혹은 엔테카비어 단독요법이 시도되었으며 이로 인한 순차 내성 혹은 다약제 내성 발생이 문제가 되고 있다.<sup>10-12</sup>

최근 만성 B형간염 치료제로서 허가를 받은 테노포비어는 강력한 항바이러스 효과와 함께 장기간 치료에도 약제 내성 발생이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>13,14</sup> 또한, 항바이러스제 내성 변이 바이러스에도 우수한 증식 억제 효과를 나타내어 구원치료로서의 유용성이 인정되었으나 테노포비어 단독요법과 테노포비어와 nucleoside 유사체 병합요법 간의 장기적인 효과에 대한 논란은 지속되고 있으며 단독요법과 병합요법 사이의 항바이러스 효과를 비교한 연구들에서는 서로 상이한 결과들을 보고하고 있다.<sup>15,16</sup> 더욱이 테노포비어와 같은 nucleotide 유사체로 분류되는 아데포비어 내성 변이가 있는 환자에서 테노포비어 단독요법이 장기간 치료 시 교차내성 발생의 가능성을 높일 것인가에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이에 저자들은 약제 내성 만성 B형간염 환자에서 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법 간의 항바이러스 효과를 비교하고자 하였으며 이차적으로 약제 내성 변이 바이러스 종류에 따른 바이러스반응의 차이를 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 설계 및 대상

이 연구는 다기관 연구로 순천향대학교 천안병원, 순천향대학교 부천병원, 순천향대학교 서울병원 및 아산재단 강릉아

산병원에서 바이러스 돌파와 함께 약제 내성 변이가 확인된 후 구원치료에 불충분한 바이러스반응을 보이거나 바이러스 돌파와 함께 새로이 약제 내성 변이가 확인된 환자들 중에서 2012년 6월부터 2013년 6월까지 테노포비어(300 mg/day)가 포함된 구원치료로 변경되거나 새로이 테노포비어 포함 구원치료를 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 총 153명의 환자 중 테노포비어 도입 시 약제 내성 변이가 확인되지 않았거나(26명) 테노포비어가 포함된 구원치료의 기간이 12개월 미만인 환자들(51명)은 제외하고 후 최종 76명을 대상으로 분석하였다. 임상연구 시행 전 각 참여 병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

### 2. 연구 방법 및 정의

대상 환자들의 인구학적 변수와 이전 구원치료의 유무 및 종류를 조사하였으며 테노포비어 구원치료 시작 시의 혈청생화학검사, HBeAg, anti-HBe, 혈청 HBV DNA 수치 및 약제 내성 변이의 종류를 조사하였다. 이후 추적기간 중 3-6개월 간격으로 시행된 혈청생화학검사와 바이러스 검사 결과를 12개월까지 조사하였다. 혈청 HBV DNA 수치는 중합효소연쇄반응법(PCR) 정량(Amplicor HBV Monitor; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)으로 측정하였고 최소 검출 한도는 20 IU/mL였다. 약제 내성 변이 검출을 위한 검사는 순천향대학교 천안병원에서는 제한효소절편질량다형법(restriction fragment mass polymorphism assay)을 이용하였고 순천향대학교 부천병원, 순천향대학교 서울병원, 아산재단 강릉아산병원에서는 직접 염기서열분석법(direct sequencing)을 이용하였다. 바이러스 돌파는 항바이러스 치료 중 가장 낮게 측정된 혈청 HBV DNA보다 1 log<sub>10</sub> IU/mL 이상 증가하였을 경우로 정의하였으며 불충분한 바이러스반응은 12개월 이상의 구원치료 유지에도 불구하고 혈청 HBV DNA가 지속적으로 검출(> 60 IU/mL)되는 경우로 하였다. 다약제 내성은 서로 다른 계열의 두 가지 이상 약제에 대한 내성 변이를 동시에 나타내는 경우로 정의하였다.<sup>17</sup> 완전 바이러스반응은 혈청 HBV DNA 음전(< 20 IU/mL)으로 정의하였으며 생화학반응은 혈청 알라닌아미노전달효소가 40 IU/L 이하로 감소됨으로 하였다. 일차 변수는 테노포비어가 포함된 구원치료 12개월 후의 완전 바이러스반응 달성 여부였으며 이차 변수로 치료 기간 중 평균 HBV DNA 감소율의 차이를 조사하였다.

### 3. 통계 분석 방법

범주형 자료인 경우에는 각 범주의 피험자 수와 전체 피험자를 기준으로 한 백분율을 제시하고, chi-square test (또는 Fisher's exact test)를 이용하여 두 군을 비교하였다. 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소, 최대치 등의 기술통계량을 구하

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Study Population

Characteristic	Total (n=76)	TDF monotherapy (n=34)	TDF-nucleoside analogues combination therapy (n=42)	p-value
Age (yr)	50 (20-74)	48 (33-65)	50 (22-74)	0.988
Male	56 (73)	23 (41)	33 (58)	0.282
Antiviral agents in naïve state				
Lamivudine	54 (71)	22 (65)	32 (76)	0.273
Clevudine	7 (9)	2 (6)	5 (12)	
Telbivudine	5 (5)	3 (9)	2 (5)	
Entecavir	7 (9)	5 (14)	2 (5)	
Adefovir dipivoxil	3 (4)	2 (6)	1 (2)	
Prior rescue therapy	55 (72)	23 (67)	32 (76)	0.408
Cirrhosis	14 (18)	8 (23)	6 (14)	0.301
ALT (IU/L)	31 (13-417)	32 (13-332)	30 (15-417)	0.645
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.3-1.3)	0.9 (0.3-1.3)	1 (0.5-1.3)	0.327
HBeAg-positivity	62 (81)	26 (42)	36 (58)	0.432
HBV DNA (log <sub>10</sub> IU/mL) <sup>a</sup>	4.4 (1.8-7.9)	4.76±1.7	4.54±1.76	0.224

Values are presented as median (range), n (%), or mean±SD. TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

고, 각 변수의 분포의 특성에 따라 독립 t-검정 또는 Wilcoxon rank sum test로 두 군 간의 통계적 유의성을 분석하였다. 12개월째 바이러스반응에 영향을 주는 결과 변수를 확인하기 위해서 logistic regression analysis를 이용하였다. 유의 수준 0.05 미만에서 가설검정을 실시하였으며 모든 통계 분석은 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용해 수행하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특성

대상 환자 총 76명의 초치료 약제의 분포는 라미부딘 54명, 클레부딘 7명, 텔비부딘 5명, 엔테카비어 7명, 아데포비어 3명이었다. 이전에 다른 구원치료를 받은 환자는 55명(72.3%)이었고 이중 22명은 2종류 이상의 구원치료를 경험하였다. 이전 모든 구원치료의 기간은 50개월(12-102개월)이었다. 테노포비어가 포함된 구원치료 이전의 마지막 구원치료의 종류는 아데포비어 단독요법이 11명, 엔테카비어 단독요법이 19명, 라미부딘과 아데포비어 병합요법이 9명, 텔비부딘과 아데포비어 병합요법이 3명, 엔테카비어와 아데포비어 병합요법이 13명이었다(Table 1). 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법을 받은 환자들은 42명(55.3%)이었으며 nucleoside 유사체의 종류는 엔테카비어(1 mg/day) 26명, 라미부딘(100 mg/day) 8명, 텔비부딘(600 mg/day) 7명, 클레부딘(30 mg/day) 1명이었다. 테노포비어가 포함된 구원치료를 시작할 때의 기저 약제 내성은 라미부딘 내성이 38명(50.0%), 아데포비어 내성이 12명(15.8%)이었고 다약제 내성으로 분류할 수 있었던 환자는 라미부딘과 아데포비어 동시 내성 5명

**Table 2.** Baseline Mutation Patterns and Virologic Response

Drug resistance	Genotypic mutations	n	VR12
LAM, 38 (50.0)	rt180	4	30 (78.9)
	rt204I	11	
	rt180 + rt204I	5	
	rt180 + rt204V	13	
	rt180 + rt204I/V	5	
ADV, 12 (15.8)	rt181A	4	9 (75.0)
	rt181A + rt236T	8	
LAM-ADV, 5 (6.6)	rt180 + rt181A	1	3 (60.0)
	rt180 + rt181A + rt204V	3	
	rt181A + rt204I	1	
LAM-ETV, 17 (22.4)	rt204I + rtT184	1	12 (70.6)
	rt204V + rtT184	1	
	rt180 + rt204V + rtT184	3	
	rt180 + rt204I/V + rtT184	1	
	rt180 + rt204I/V + rtI169	1	
	rt180 + rt204V + rtT184 + rtI169	3	
	rt180 + rt204V + rtS202	7	
LAM-ADV-ETV, 4 (5.3)	rt181A + rt204I + rtT184	2	4 (100)
	rt180 + rt181A + rt204I/V + rtT184	1	
	rt180 + rt181A + rt204V + rt236T + rtS202 + rtM250	1	

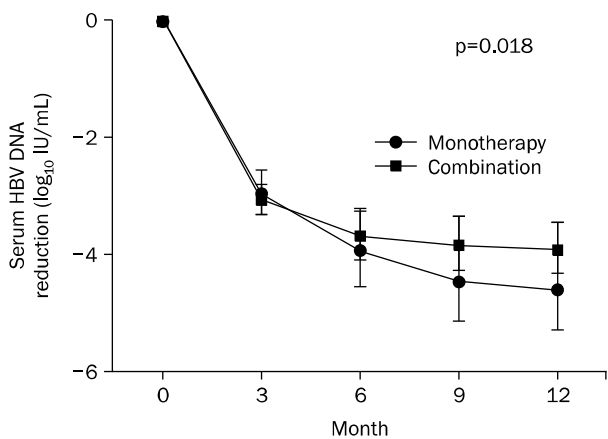
Values are presented as n only or n (%).

LAM, lamivudine; ADV, adefovir dipivoxil; ETV, entecavir; VR12, virological response at month 12.

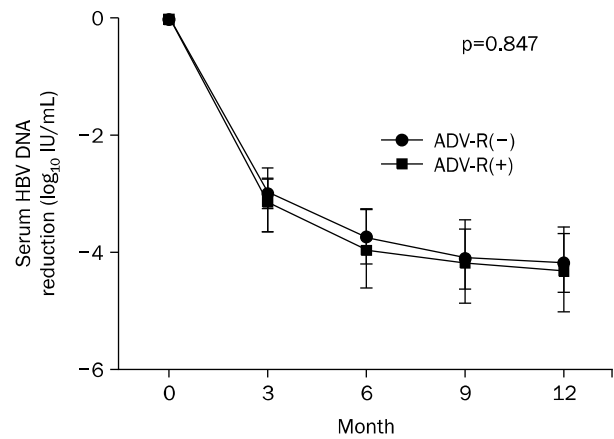
(6.6%), 라미부딘과 엔테카비어 동시 내성 17명(22.4%), 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어 세 가지 약제 모두에 내성 유전자 돌연변이를 가지고 있던 4명(5.0%)이었다(Table 2). 테노포비어 단독요법군과 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법군에서 라미부딘 내성은 각각 18명과 20명(p=0.646), 아데포비어 내성은 7명과 5명(p=0.3), 라미부딘과 아데포비어 동

**Table 3.** Predictive Factors for Virological Response at 12 Months

Factor	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (> 50 yr)	1.93 (0.65-5.69)	0.231		
Gender (male)	0.12 (0.02-0.97)	0.047	0.08 (0.01-0.81)	0.032
Cirrhosis	4.91 (0.59-40.47)	0.139	6.64 (0.63-69.4)	0.114
Prior rescue therapy	0.44 (0.11-1.72)	0.242		
Combination with nucleoside	0.38 (0.12-1.21)	0.104	0.23 (0.05-0.97)	0.046
Presence of adefovir dipivoxil resistance-associated mutations	0.99 (0.31-3.22)	0.987		
Mutation on rt236	2.33 (0.26-20.3)	0.443		
Multi-drug resistance	0.76 (0.25-2.28)	0.632		
HBeAg-positive	0.24 (0.02-1.99)	0.186	0.21 (0.02-2.14)	0.186
HBV DNA (<4.3 log <sub>10</sub> IU/mL)	4.62 (1.35-15.7)	0.014	6.05 (1.47-24.9)	0.013



**Fig. 1.** Mean (95% CI) changes in serum HBV DNA levels between TDF monotherapy group and TDF-nucleoside analogue combination therapy group.



**Fig. 2.** Mean (95% CI) changes in serum HBV DNA levels according to adefovir dipivoxil resistance-associated mutations. ADV-R, adefovir dipivoxil resistance-associated mutation.

시 내성은 테노포비어-nucleoside 유사체 병합군에서만 5명, 라미부딘과 엔테카비어 동시내성 7명과 10명(p=0.74), 세 가지 약제 동시 내성은 각각 2명이었다. 대상 환자 모두 테노포비어 포함 구원치료 시작 후 분석이 가능하였던 12개월까지 nucleoside의 추가 및 중단 혹은 종류의 변경은 없었다.

**2. Nucleoside 유사체 병합 여부에 따른 바이러스반응**

구원치료 시작 시 기저 약제 내성에 따른 12개월 완전 바이러스반응 달성률은 라미부딘 내성에서 78.9%, 아데포비어 내성에서 75.0%, 다약제 내성에서는 73.1%였다(Table 2). 테노포비어 단독요법군과 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법군의 12개월 완전 바이러스반응률을 비교하였고 테노포비어 단독요법군에서는 85.2%, 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법군에서는 69.0%로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.098, Table 3). 구원치료 기간 중 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 병합요법 간의 평균 혈청

HBV DNA 감소를 Fig. 1에 나타냈으며 12개월째 평균 HBV DNA 감소는 테노포비어 단독요법군에서  $-4.49 \pm 1.67 \log_{10}$  IU/mL, 테노포비어-nucleoside 병합요법군에서는  $-3.97 \pm 1.69 \log_{10}$  IU/mL로 유의한 차이는 없었다(p=0.18).

**3. 아데포비어 내성변이 유무에 따른 바이러스반응**

전체 대상 환자를 아데포비어 내성 변이의 유무에 따라 나누어 기저 특성을 비교하였으며 성별(p=0.759), HBeAg 양성 여부(p=0.807), 혈청 HBV DNA 수치(p=0.977)는 각각에서 유의한 차이가 없었다. 아데포비어 내성 유전자 돌연변이 유무에 따른 12개월 완전 바이러스반응을 비교하였고 아데포비어 내성이 없는 군에서 76.4% (42/55), 아데포비어 내성군에서도 76.2% (16/21)로 차이가 없었다(p=0.987). 구원치료 기간 중 아데포비어 내성 변이 유무에 따른 평균 혈청 HBV DNA 감소를 Fig. 2에 나타내었으며 12개월째 평균 HBV DNA 감소는 아데포비어 내성 변이가 없는 군에서  $-4.18 \pm 1.74 \log_{10}$

IU/mL, 내성 변이가 있는 군에서는  $-4.26 \pm 1.58 \log_{10}$  IU/mL로 차이가 없었다( $p=0.847$ ). 아데포비어 내성 변이 바이러스가 검출된 환자 21명을 대상으로 테노포비어 단독요법(9명)과 테노포비어-nucleoside 병합요법(12명)의 12개월 완전 바이러스반응을 비교하였을 때 테노포비어 단독요법군에서는 9명 모두, 테노포비어-nucleoside 병합요법군에서는 7명에서 완전 바이러스반응이 달성되었으며( $p=0.027$ ), 3개월과 6개월째 평균 HBV DNA 감소는 테노포비어 단독요법군에서 각각  $-3.31 \pm 1.29$ 와  $-4.03 \pm 1.09$ , 테노포비어-nucleoside 병합요법군에서 각각  $-2.89 \pm 1.05$ 와  $-3.79 \pm 1.65$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.434$ ,  $p=0.647$ ).

#### 4. 임상 변수와 바이러스반응과의 관계

연령, 성별, 간경변증 동반 여부, 이전 구원치료의 유무, nucleoside 병합 여부, 아데포비어 내성 변이 유무, rt236 변이 유무, 다약제 내성 유무, HBeAg 양성 여부, 테노포비어 포함 구원치료 도입 시 혈청 HBV DNA 수치를 변수로 하여 12개월 완전 바이러스반응 달성과의 연관성을 찾기 위한 단변량 분석 결과 여자( $p=0.047$ ), 낮은 혈청 HBV DNA 수치( $p=0.014$ )가 바이러스반응 달성과 연관이 있었다. 다변량 분석을 위한 변수의 선택을 위해서 유의수준 0.2 미만( $p < 0.2$ )의 변수를 포함시켰으며 여자( $p=0.032$ ), 테노포비어 단독요법( $p=0.046$ ), 낮은 혈청 HBV DNA 수치( $p=0.013$ )가 독립적인 예측인자였다(Table 3).

## 고찰

우리나라의 경우 과거 라미부딘으로 초치료를 시작한 환자들이 축적되어 있으며 라미부딘의 높은 약제 내성 변이 발생률로 인해 다양한 구원치료를 경험한 환자들이 많다. 그 중 아데포비어 혹은 엔테카비어 단독요법 후 순차내성 발생으로 다약제 내성을 획득한 경우가 적지 않고 라미부딘과 아데포비어의 병합요법도 완전 바이러스반응을 유도하려면 장기간의 치료가 필요하다.<sup>18-20</sup> 약제 내성 환자들을 대상으로 한 이번 연구에서 테노포비어가 포함된 구원치료의 12개월 누적 바이러스반응은 76.3%였으며 nucleoside 유사체 병합 여부나 기저 약제 내성 변이의 종류 및 다약제 내성 여부와 관계 없이 비교적 좋은 바이러스반응을 얻을 수 있었다.

최근 약제 내성 만성 B형간염 환자들에 대한 구원치료나 이전 항바이러스제에 부분 바이러스반응을 보인 환자들을 대상으로 테노포비어가 포함된 구원치료의 효과에 대한 전향연구들이 발표되었다.<sup>15,21,22</sup> 이들 연구에서 공통적으로 치료 후 12개월째 바이러스반응 획득은 70%를 상회하였으며 이는 초치료 환자들이 대상이었던 연구의 치료의도자 분석(intention

to treat analysis) 결과와 크게 다르지 않았다.<sup>23</sup> 항바이러스제를 경험한 환자들에서의 이러한 결과는 테노포비어의 강력한 항바이러스 효과와 높은 유전자 장벽으로 설명할 수 있다.

다양한 연구들에서 약제 내성 만성 B형간염 환자에서 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 병합요법의 바이러스반응을 비교한 결과들이 보고되었다. 홍콩에서 시행된 전향 코호트 연구에서는 테노포비어 단독요법이 테노포비어-nucleoside 병합요법에 비해서 3년 누적 바이러스반응 달성률이 저조하였다.<sup>16</sup> 하지만 다른 무작위배정 전향연구들에서는 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 병합요법 사이에 바이러스반응 달성률은 차이가 없었다.<sup>15,21</sup> 금번 연구에서 테노포비어 단독요법의 12개월 바이러스반응 달성률은 테노포비어-nucleoside 병합요법에 비해 오히려 더 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 테노포비어의 사용이 불가능하였던 시기에 약제 내성 만성 B형간염의 구원치료의 증추적인 역할을 담당하였던 아데포비어는 임상 용량에서는 바이러스 증식 억제 효과에 제한이 있어 중국에는 교차내성의 발생이 문제가 되었다.<sup>24</sup> 이를 막기 위해 다른 계열인 nucleoside 유사체 병합요법이 추천되어 왔고 이로 인해 교차내성 발생률은 획기적으로 감소하였으나 병합된 nucleoside 유사체가 지속적인 선택압력으로 작용하여 내성 변이 바이러스의 지속적인 검출을 유도하고 장기간의 치료에도 불구하고 부분 바이러스반응의 유지를 초래하는 원인 중 한 가지였다.<sup>25,26</sup> 테노포비어의 경우 여러 연구들에서 입증되었듯이 약제 내성 환자에서도 초기 혈청 HBV DNA를 효과적으로 감소시키며 장기간 치료 시에도 완전 바이러스반응 달성과 함께 지속적인 유지가 가능하여 약제 내성 만성 B형간염의 구원치료로 아데포비어만 사용할 수 있었던 때와는 다른 전략적 접근이 가능하겠으며 테노포비어 단독 구원치료의 효용성이 인정된다.

테노포비어는 항바이러스 기전 및 내성 획득의 특성이 아데포비어와 매우 유사하다고 알려져 있다. 이전 항바이러스제를 경험한 환자들을 대상으로 테노포비어 단독요법의 효과에 대한 후향 코호트 연구 결과 테노포비어와 같은 nucleotide 유사체인 아데포비어 내성 환자들에서는 라미부딘 내성 환자에 비해 바이러스반응 달성률이 통계적으로 유의하게 감소하였다는 보고가 있었다.<sup>27</sup> 이후 비슷한 환자들을 대상으로 테노포비어가 포함된 구원치료의 효과에 대한 연구들에서는 아데포비어 내성 변이가 있는 경우에도 장기 누적 바이러스반응 달성률은 유의한 차이가 없었지만 치료 초기, 6-12개월간의 바이러스반응 달성률은 통계적으로 유의하게 감소하였다.<sup>16,28</sup> 이러한 초기 치료반응의 임상적 유용성이 여러 연구들을 통해 강조되어 왔으며 이에 따른 치료전략의 수정을 고려할 수 있는데 특히 낮은 유전자 장벽을 가지고 있는 라미부딘, 텔비부

던과 같은 경우에는 24주째 부분 바이러스반응을 보일 경우 약물의 교체를 감안할 수 있다.<sup>29</sup> 또한 여러 연구들을 통해서 약제 내성 만성 B형간염의 구원치료 시에도 초기 치료반응의 중요성이 입증되었는데 라미부딘 내성 환자들을 대상으로 한 연구들에서 아데포비어 단독 혹은 병합요법의 구원치료 시작 후 24주째 바이러스반응의 유무가 장기 바이러스반응 달성의 강력한 예측인자라는 것이 알려졌다.<sup>30,31</sup> 그러나 높은 유전자 장벽을 가진 엔테카비어와 테노포비어의 경우에는 초치료 환자의 경우 48주째 부분 바이러스반응의 유무를 판단하도록 권고되고 있으며 최근 한 코호트 연구 결과 비록 일차 무반응을 보인 경우에도 엔테카비어 지속 투여 시 장기 누적 바이러스반응이 일반적인 좋은 반응을 보였던 군과 차이가 없었다는 보고가 있었다.<sup>32,33</sup> 이번 연구에서도 대상 환자수가 적어 그 결과의 해석에 제한이 있지만 아데포비어 내성 변이가 있는 환자들에서 치료 초기 혈청 HBV DNA 감소율은 테노포비어 단독요법군과 테노포비어-nucleoside 병합요법군 간에 차이가 없었으며 12개월 완전 바이러스반응 달성률은 테노포비어 단독요법군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 더욱이 최근 아데포비어를 경험한 환자들을 대상으로 테노포비어 단독요법과 테노포비어와 엠트리시타빈 병합요법의 효과를 비교한 무작위배정 전향연구에서는 아데포비어 내성 변이 유무에 따른 누적 바이러스반응 달성률이나 구원치료 초기 혈청 HBV DNA 감소율은 차이가 없었으며 임상시험 기간 중 단독요법군에서 교차내성의 발생도 없었다.<sup>22</sup> 이를 종합해보면 아데포비어 내성 변이가 존재하는 경우에도 테노포비어 단독요법이 효과적인 바이러스반응 유지와 함께 교차내성 발생에서 자유로울 가능성이 크지만 대규모 전향연구들의 결과가 필요하다.

이번 연구에서는 약제 내성 유전자 돌연변이가 확인된 환자들만을 대상으로 연구를 진행하였고 이전 연구에서 아데포비어 내성 변이 중 rt236 변이가 존재하는 경우 테노포비어 구원치료의 효과가 감소한다는 보고가 있었으나 금번 연구에서는 12개월 바이러스반응 달성에는 차이가 없었다.<sup>21</sup> 또한 다변량 분석 결과 rt236 변이 유무와 다약제 내성 여부는 12개월 바이러스반응 달성에 영향을 미치지 못하였다. 이는 이번 연구에 포함된 다약제 내성 환자의 65.3%가 nucleoside 유사체인 라미부딘과 엔테카비어 내성 환자들로 테노포비에 투여 시 내성 변이 바이러스들을 효과적으로 억제할 수 있었던 경우였던 것이 중요한 이유로 생각된다. 구원치료 시작 시 높은 혈청 HBV DNA 수치가 12개월 바이러스반응을 예측하는 중요한 인자로 나타났으나 앞서 언급된 전향연구들의 결과를 고려해보면 강력하고 높은 유전자 장벽을 지닌 테노포비어가 포함된 구원치료를 유지할 경우 혈청 HBV DNA 수치에 관계없이 장기 바이러스반응은 유도될 것으로 생각된다. 또한 단변량 분석에서 p값이 비교적 낮았던(0.2 이하) 변

수들을 모두 다변량 분석에 포함시켜 분석한 결과 nucleoside 유사체 병합 여부가 완전 바이러스반응 달성 예측의 독립적인 예측인자로 확인되었으나 이는 두 군의 기저 특성의 차이(HBeAg 양성 환자의 분포)가 다변량 분석 시 영향을 미쳤을 가능성이 있으며 대상 환자의 수가 적었던 것과도 연관 있을 것으로 판단되어 주의깊은 해석이 필요하다.

이번 연구의 제한점은 후향 연구로 약제 순응도 평가가 이루어지지 못한 것이며 대상 환자의 수가 적은 것이다. 테노포비어가 포함된 구원치료 시작 시의 내성 변이를 모두 확인하여 변이 종류에 따른 바이러스반응 달성 유무를 분석하고자 하였으나 대상 환자가 적고 내성 변이가 매우 다양하여 각 내성 변이에 따른 치료 효과의 분석에 한계가 있었다. 마지막으로 대상 환자들의 초치료 약제의 종류, 이전 구원치료의 종류와 기간, 그리고 테노포비어와 병합된 nucleoside의 종류가 매우 다양하였던 것도 제한점이다.

결론으로 약제 내성 만성 B형간염에서 테노포비어가 포함된 구원치료의 12개월 바이러스반응은 우수하였다. 테노포비어 단독요법은 테노포비어-nucleoside 병합요법에 비해 바이러스반응 달성 및 혈청 HBV DNA 감소에 차이가 없었으며 기저 아데포비어 내성 변이의 존재 유무도 바이러스 억제에 영향을 미치지 못했다. 향후 테노포비어 단독요법과 아데포비어 내성 환자들에서의 장기 성적 및 교차내성 발생 여부에 대한 지속적인 관찰이 필요하다.

## 요 약

**목적:** 최근 약제 내성 만성 B형간염의 구조치료로 테노포비어가 중요한 역할을 하고 있다. 하지만 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법이 테노포비어 단독요법보다 더 좋은 효과를 유도하는지는 분명하지 않다. 이 연구는 약제 내성 변이가 확인된 만성 B형간염 환자들의 구원치료로서 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법의 효과를 비교해 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 이 연구는 12개월 이상 테노포비어가 포함된 구원치료를 받은 76명의 환자들의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 불충분한 바이러스반응은 이전 구원치료 유지에도 불구하고 혈청 HBV DNA가 지속적으로 검출(>60 IU/mL)되는 경우로 하였으며 다약제 내성은 서로 다른 계열의 두 가지 이상 약제에 대한 내성 변이가 동시에 검출되는 경우로 정의하였다. 환자의 기저 특성과 12개월 완전 바이러스반응(HBV DNA <20 IU/mL)을 logistic regression analysis를 이용하여 분석하였다.

**결과:** 대상 환자 총 76명 중 55명(72.4%)의 환자가 이전 구원치료에 불충분한 바이러스반응을 보인 경우였으며 26명

(34.2%)의 환자가 다약제 내성을 가지고 있었다. 테노포비어와 nucleoside 유사체 병합요법을 받은 환자들은 42명(55.3%)이었다. 테노포비어 단독요법과 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법의 12개월 완전 바이러스반응률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.098$ ). 12개월 혈청 HBV DNA 수치의 감소는 테노포비어 단독요법군에서  $-4.49 \pm 1.67 \log_{10}$  IU/mL이었으며 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법군에서는  $-3.97 \pm 1.69 \log_{10}$  IU/mL였다( $p=0.18$ ). 다변량 분석에서는 여성( $p=0.032$ ), 낮은 기저 HBV DNA 수치( $p=0.013$ ), 그리고 테노포비어 단독요법( $p=0.046$ )이 12개월 바이러스반응의 예측인자였다.

**결론:** 약제 내성 만성 B형간염 환자에서 테노포비어 단독요법은 테노포비어-nucleoside 유사체 병합요법과 비슷한 효과를 보였다.

**색인단어:** B형간염; 약제 내성; 테노포비어; 바이러스반응

## REFERENCES

- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-1745.
- Ministry of Health & Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. The third Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES III), 2005: health examination. Sejong: Ministry of Health & Welfare, 2006:68.
- Schiff ER. Prevention of mortality from hepatitis B and hepatitis C. *Lancet* 2006;368:896-897.
- Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl): E25-E30.
- 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.
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521-1531.
- Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36:687-696.
- Liaw YF, Gane E, Leung N, et al; GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136: 486-495.
- Gallego A, Sheldon J, García-Samaniego J, et al. Evaluation of initial virological response to adefovir and development of adefovir-resistant mutations in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2008;15:392-398.
- Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
- Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int* 2013;33:244-254.
- Lim YS, Lee JY, Lee D, et al. Randomized trial of the virologic response during up to two years of entecavir-adevovir combination therapy in multiple-drug-refractory chronic hepatitis B virus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3369-3374.
- Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 2013;58:505-513.
- Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014;59:434-442.
- Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014;146:980-988.e1.
- Seto WK, Liu K, Wong DK, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013;59:709-716.
- Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
- Shim JH, Suh DJ, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology* 2009;50:1064-1071.
- Cho SW, Koh KH, Cheong JY, et al. Low efficacy of entecavir therapy in adefovir-refractory hepatitis B patients with prior lamivudine resistance. *J Viral Hepat* 2010;17:171-177.
- Kim MC, Jung SW, Shin JW, Park NH. The level of HBV DNA at month 12 is an important predictor of virological breakthrough during adefovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Dig Dis Sci* 2011;56:1215-1221.
- Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011;60:247-254.
- Berg T, Zoulim F, Moeller B, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60:715-722.
- Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143.
- Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.
- Ijaz S, Arnold C, Dervisevic S, et al. Dynamics of lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir monotherapy versus lamivudine plus adefovir combination therapy. *J Med Virol* 2008;80:1160-1170.
- Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2004;64:1-15.

27. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80.
28. Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study. *J Hepatol* 2012;56:520-526.
29. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-897.
30. Shin JW, Jung SW, Park BR, et al. HBV DNA level at 24 weeks is the best predictor of virological response to adefovir add-on therapy in patients with lamivudine resistance. *Antivir Ther* 2012;17:387-394.
31. Lee JM, Park JY, Kim do Y, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;15:235-241.
32. Yang YJ, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Assessment of current criteria for primary nonresponse in chronic hepatitis B patients receiving entecavir therapy. *Hepatology* 2014;59:1303-1310.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.