

## 초치료 만성 B형간염 환자에서 엔테카비어 치료반응 및 관련 인자

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

이명희 · 임선교 · 전주진 · 강창준 · 조영주  
김순선 · 이다미 · 정재연 · 조성원

### Abstract

#### Clinical efficacy of entecavir therapy and factors associated with treatment response in naïve chronic hepatitis B patients

Myoung Hee Lee, M.D., Sun-Gyo Lim, M.D., Su Jin Jeon, M.D.,  
Chang Joon Kang, M.D., Young Ju Cho, M.D., Soon Sun Kim, M.D., Dami Lee, M.D.,  
Jae Youn Cheong, M.D., Sung Won Cho, M.D.

Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Background/Aims:** Entecavir is a potent and selective guanosine analogue that has demonstrated a significant antiviral efficacy against hepatitis B virus (HBV). The aim of this study was to characterize the response to entecavir and to examine the factors affecting that response. **Methods:** We administered 0.5 mg of entecavir once daily for more than 12 months to 114 naïve chronic hepatitis B (CHB) patients. We measured the levels of liver enzymes, serological markers, and serum HBV DNA at 3-month interval. **Results:** Normalization of serum alanine aminotransferase levels was observed in 68.5% (76/114), 74.6% (85/114), and 81.6% (62/76) of patients after 6, 12, and 24 months of therapy, respectively. HBV DNA levels of <50 copies/mL (as evaluated by polymerase chain reaction) were observed in 43.9% (50/114), 71.1% (81/114), and 85.5% (65/76) of patients after 6, 12, and 24 months, respectively. Viral breakthrough was not observed. The rates of HBeAg loss and seroconversion were 43.5% (27/62) and 14.5% (9/62), respectively, after 12 months of therapy, and 56.4% (22/39) and 15.4% (6/39) after 24 months. The independent factor associated with PCR negativity was early virologic response (EVR; HBV DNA <2,000 copies/mL after 3 months of therapy,  $P<0.001$ ). The independent factors predicting HBeAg loss were found to be serum albumin levels ( $P=0.041$ ) and EVR ( $P=0.005$ ). **Conclusions:** Entecavir induced excellent biochemical and virologic responses in naïve CHB patients. EVR was an independent factor for predicting HBV PCR negativity and HBeAg loss. (**Korean J Hepatol** 2009;15:446-453)

**Key words:** Entecavir; Hepatitis B; Treatment response; Predicting factor

◇ Received July 2, 2009; revised October 23, 2009; accepted October 30, 2009

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; Anti-HBe, antibody to HBeAg; AST, aspartate aminotransferase; EVR, early virologic response; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B s antigen; HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction

◇ Corresponding author: Sung Won Cho, E-mail: sung\_woncho@hotmail.com; Phone: 031) 219-5106; Fax: 031) 219-5999  
주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 소화기내과 (우)443-721

\* 본 연구는 보건 의료기술 연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A050021).

\* 본 저자들은 엔테카비어와 관련하여 이해충돌(conflict of interest)의 소지가 없음.

## 서 론

만성 B형간염 치료의 목적은 간경변이나 간세포 암종으로의 진행을 예방하고 이로 인한 사망률을 감소시키는 데 있다.<sup>1</sup> 혈청 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA 수치는 만성 HBV 관련 간질환의 자연경과와 연관되어 있으며, 치료하지 않은 만성 B형간염 환자를 11년 동안 관찰한 연구에서 혈청 HBV DNA치가  $10^6$  copies/mL 이상인 환자의 36.2%가 간경변으로 진행된 반면, 300 copies/mL 미만인 환자에서는 4.5%에서만 간경변이 발생하였다고 보고되어 있다.<sup>2</sup> 또한 혈청 HBV DNA가 상승되어 있는 경우( $\geq 10,000$  copies/mL)에는 B형간염 e항원(hepatitis e antigen, HBeAg) 양성 만성 간염 환자, 혈청 아스파르테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 및 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 수치가 증가한 환자, 간경변증 환자들에서 독립적으로 간세포암종의 발생위험이 높다고 보고되어 있다.<sup>3</sup>

엔테카비어(entecavir)는 HBV DNA polymerase의 강력한 억제제로서 라미부딘과의 비교연구에서 48주 치료 후 HBV DNA 음전율이 각각 67%, 36%로 유의하게 높았으며 조직학적 호전(72% vs. 62%) 및 ALT 정상화율(68% vs. 60%)도 라미부딘보다 우수하였다.<sup>4</sup> 아데포비어와의 비교연구에서도 엔테카비어는 강력한 초기 바이러스 억제효과가 있었고, 치료 52주 후 혈청 HBV DNA의 감소효과가 아데포비어보다 우수하였다.<sup>5</sup> 또한 최근 엔테카비어의 내성에 관한 연구에서 초치료 환자의 경우, 5년 내성률이 1.2%로 낮게 보고되고 있다.<sup>6</sup> 라미부딘 내성이 1년에 16~32%, 4년에는 71%까지 나타나는 것을 고려할 때, 엔테카비어는 강력한 항바이러스 효과와 낮은 내성발생률을 보이므로 초치료 약제로서 권장되고 있다.<sup>7</sup>

우리나라에서는 아직 엔테카비어의 사용 기간이 충분하지 않으며 치료반응에 영향을 미치는 인자에 대한 연구가 부족하다. 또한, HBV의 대부분이 유전자형 C로 자연경과 및 항바이러스제에 대한

효과에 있어 다른 지역과 차이를 보일 수 있다. 이에 본 저자들은 단일 기관에서 경험한 엔테카비어의 치료반응을 관찰하고 이와 연관된 인자에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2006년 9월부터 2009년 6월까지 본원에서 만성 B형간염으로 진단받고 12개월 이상 0.5 mg의 엔테카비어를 1일 1회 경구 투여받은 114명의 환자를 대상으로 후향분석을 시행하였다.

엔테카비어는 2007년 발표된 대한간학회 가이드라인에 따라 간질환의 진행 정도가 만성 간염의 단계에 있는 환자는 혈청 HBV DNA가 일정수준(HBeAg 양성인 경우  $\geq 20,000$  IU/mL, HBeAg 음성의 경우  $\geq 2,000$  IU/mL) 이상 증가해 있고, 혈청 AST 및 ALT치가 정상 상한치의 두 배 이상이거나 두 배 미만이지만 간생검에서 중등도 이상의 염증괴사 소견이나 문맥주변부 섬유화 단계 이상의 간섬유화를 보이는 경우 치료를 시작하였다. 대상성 간경변증 환자는 HBeAg 유무에 관계없이 혈청 HBV DNA가  $\geq 2,000$  IU/mL이고 혈청 AST, ALT치가 정상 상한치 이상이면 치료를 시작하였으며, 비대대상성 간경변증 환자는 혈청 HBV DNA가 양성인 경우 치료를 시작하였다.<sup>8</sup>

모든 환자에서 B형간염 표면항원(hepatitis surface antigen, HBsAg)이 엔테카비어 투여 전 1년 이상 양성이었다. C형간염, 알코올간염, 자가면역간염 등은 제외하였다.

### 2. 방법

혈청검사로 HBeAg, HBeAg에 대한 항체(anti-HBe), AST, ALT, HBV DNA를 엔테카비어 투여 직전과 투여 중 3개월 간격으로 측정하였으며, 6개월 간격으로 복부초음파검사나 전산화단층촬영을 시행하였다. 혈청 HBV DNA의 정량은 2006년 9월부터 2008년 12월까지 b-DNA법(Versant<sup>TM</sup> 3.0, Bayer Healthcare LLC Diagnos-

tic Division, New York, USA)을 이용하였고, 이후에는 실시간(real-time) 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 측정하였으며, 치료 6개월 및 12개월에 b-DNA법으로 2,000 copies/mL 미만으로 측정된 경우에는 PCR로 재측정하였다. Real-time PCR은 COBAS TaqMan™ HBV test(Roche Diagnostics, Branchburg, NJ)를 이용하였으며 측정 한계는 50 copies/mL(or 8.6 IU/mL)였다.<sup>9</sup>

바이러스들과 현상은 엔테카비어 치료 6개월 후 혈청 DNA가 4 log<sub>10</sub> copies/mL 미만으로 감소한 뒤 최저점보다 1 log<sub>10</sub> copies/mL 이상 두 번 연속 증가된 경우로 정의하였다. 초기바이러스반응(early virologic response, EVR)은 엔테카비어 치료 3개월 후 혈청 HBV DNA가 2,000 copies/mL 미만으로 감소한 경우로 정의하였다.

### 3. 통계

기저 변수의 특징은 연속형 변수인 경우는 평균과 표준편차를 이용하여 기술하였고, 범주형 자료는 빈도와 백분위수를 이용하여 요약하였다. 치료 반응에 독립적인 예측인자를 조사하기 위하여 먼저 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 유의한 변수들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 통계적 유의수준은 0.05로 하였으며 모든 분석은 SPSS 13.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 엔테카비어 투여 전 환자의 임상양상

총 114명의 환자의 나이는 44.9±9.3(평균±표준편차)세로 남자가 87명(76.3%)이었으며, HBeAg 양성 환자는 62명(54.4%)이었다. 투여 전 혈청 ALT값은 185.7±174.8 U/L, AST값은 117.8±104.7 U/L였고, 혈청 HBV DNA치는 7.3±1.0 log<sub>10</sub> copies/mL였다. 엔테카비어의 치료기간은 평균 23.5개월로 2년 이상 치료받은 환자는 76명이었고, 투여 전 간경변증을 진단받은 환자는 41명(36%)이

**Table 1.** Baseline characteristics of patients

	Patients (n=114)
Mean age, years (SD)	44.9 (±9.3)
Male, n (%)	87 (76.3)
HBeAg-positive, n (%)	62 (54.4)
Mean ALT, U/L (SD)	185.6 (±174.8)
Mean AST, U/L (SD)	117.8 (±104.7)
Mean duration of ETV (month, range)	23.5 (10~38)
Mean HBV DNA, log <sub>10</sub> copies/mL (SD)	7.3 (±1.0)
HBV DNA, n (%)	
>8 log <sub>10</sub> copies/mL	55 (48.2)
≤8 log <sub>10</sub> copies/mL	59 (51.8)
Liver cirrhosis, n (%)	41 (36)

SD, standard deviation; HBeAg, hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ETV, entecavir; HBV, hepatitis B virus.

었다(표 1). 치료 시작 전 간생검을 시행한 환자는 25명으로 간섬유화 및 염증괴사 정도는 META-VIR 체계<sup>10</sup>에 따라 분류하여 각각 단계별로 F0, 정상(no fibrosis)=0명; F1, 문맥역 섬유화(portal fibrosis)=0명; F2, 문맥주변부 섬유화(periportal fibrosis)=6명; F3, 중격 섬유화(septal fibrosis)=13명; F4, 간경변증(cirrhosis)=6명; A0, no activity=0명; A1, mild activity=6명; A2, moderate activity=11명; A3, severe activity=8명이었다.

### 2. 엔테카비어 치료반응

엔테카비어 투여 후 혈청 ALT값이 정상화된 환자는 치료 6개월, 12개월, 24개월에 각각 76명(68.5%), 85명(74.6%), 62명(81.6%)이었으며, HBV DNA 음전(<50 copies/mL)은 각각 50명(43.9%), 81명(71.1%), 65명(85.5%)에서 관찰되었다. 62명의 HBeAg 양성 환자 중 HBeAg 혈청소실은 6개월에 17명(36.2%), 12개월에 27명(43.5%)에서 관찰되었고, HBeAg 혈청전환은 각각 8명(12.9%), 9명(14.5%)에서 관찰되었다. 24개월까지 엔테카비어를 투여한 환자 중 치료 전 HBeAg 양성이었던 39

**Table 2.** Virologic, serologic and biochemical responses to entecavir

	6 month (n=114)	12 month (n=114)	24 month (n=76)
Breakthrough, n (%)	0	0	0
HBeAg Seroconversion, n (%) (n=62)	8 (12.9)	9 (14.5)	6* (15.4)
HBeAg loss, n (%) (n=62)	17 (36.2)	27 (43.5)	22* (56.4)
HBV DNA PCR negative <sup>†</sup> , n (%)			
HBeAg (+) (n=62)	16 (25.8)	37 (59.7)	33 (82.5)
(-) (n=52)	34 (65.4)	44 (84.6)	35 (97.2)
ALT normalization, n (%)			
HBeAg (+) (n=62)	41 (69.5)	47 (75.8)	32 (80)
(-) (n=52)	35 (67.3)	38 (73.1)	24 (66.7)

HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase.

\*39 of 76 patients was HBeAg (+) at baseline. <sup>†</sup> HBV DNA <50 copies/mL.

**Table 3.** Factors associated with a HBV DNA PCR (-) after 12 months of entecavir therapy

Variables	PCR (-) (n=81)	PCR (+) (n=33)	P-value	
			Uni <sup>†</sup>	Multi <sup>‡</sup>
Mean age, years (SD)	45.6 (±9.0)	42.8 (±9.8)	0.144	
Male, n (%)	60 (74.1)	27 (81.8)	0.378	
Mean albumin, mg/dL (SD)	4.0 (±0.5)	4.0 (±0.4)	0.505	
Mean platelet, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (SD)	159.1 (±54.6)	167.7 (±62.9)	0.468	
Mean AST, U/L (SD)	128.2 (±116.9)	92.2 (±53.4)	0.026	0.341
Mean ALT, U/L (SD)	195.0 (±190.7)	162.9 (±127.9)	0.377	
Liver cirrhosis, n (%)	29 (35.8)	12 (36.4)	0.955	
HBeAg-negative, n (%)	44 (54.3)	8 (24.2)	0.003	0.376
HBV DNA, n (%)			0.036	0.140
>8 log <sub>10</sub> copies/mL	34 (42)	32 (63.6)		
≤8 log <sub>10</sub> copies/mL	47 (58)	12 (36.4)		
EVR*, n (%)	51 (64.6)	6 (20)	<0.001	<0.001

SD, standard deviation; HBeAg, hepatitis B e antigen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus.

\*EVR, early virologic response, decline of HBV DNA less than 2,000 copies/ml after 3 months of therapy, HBV DNA of 4 patients was not tested at month 3. <sup>†</sup> Univariate analysis, <sup>‡</sup> Multivariate analysis.

명의 환자에서 HBeAg 혈청소실은 22명(56.4%), 혈청 전환은 6명(15.4%)에서 관찰되었다(표 2). 치료 3개월째 HBV DNA 값이 2,000 copies/mL 미만인 환자는 57명(52.3%)이었다.

엔테카비어 치료기간 동안 바이러스돌파는 관찰되지 않았으며, 엔테카비어 치료 12개월 및 24개월 후에 HBsAg의 확인이 가능했던 각각 58명, 28명

의 환자 중 HBsAg 혈청소실은 없었다.

### 3. 엔테카비어 치료반응과 연관된 인자

엔테카비어 치료 12개월 후 HBV DNA 음전에 영향을 준 인자를 분석해 보았을 때, 단변량 분석에서 투여 전 AST 값이 높은 경우( $P=0.026$ ), HBeAg 음성 만성 간염(54.3% vs. 24.2%,  $P=0.003$ ), 초기

**Table 4.** Factors associated with the HBeAg loss after 12 months of entecavir therapy in 62 HBeAg positive patients

Variables	HBeAg loss (+) (n=27)	HBeAg loss (-) (n=35)	P-value	
			Uni*	Multi†
Mean age, years (SD)	44.6 (±9.6)	41.2 (±8.9)	0.15	
Male, n (%)	21.0 (77.8)	29.0 (82.9)	0.749	
Mean albumin, mg/dL (SD)	3.7 (±0.5)	4.1 (±0.3)	0.004	0.041
Mean platelet, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (SD)	149.3 (±56.1)	185.7 (±55.1)	0.013	0.517
Mean AST, U/L (SD)	168.2 (±167.0)	85.1 (±37.0)	0.017	0.104
Mean ALT, U/L (SD)	212.9 (±171.8)	150.2 (±109.7)	0.086	
Mean HBV DNA, log <sub>10</sub> copies/mL (SD)	7.3 (±1.1)	7.8 (±0.4)	0.05	
Liver cirrhosis, n (%)	14.0 (51.9)	6.0 (17.1)	0.006	0.381
EVR <sup>‡</sup> , n (%)	14.0 (54.8)	4.0 (12.5)	0.001	0.005

SD, standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus.  
\*Univariate analysis, † Multivariate analysis, ‡ EVR, early virologic response, decline of HBV DNA less than 2,000 copies/mL after 3 months of therapy.

HBV DNA가 낮은 경우( $P=0.036$ )와 초기바이러스 반응이 있었던 경우( $P<0.001$ )에 HBV DNA 음전이 유의하게 많았으며, 다변량 분석을 시행하였을 때 초기바이러스반응이 HBV DNA 음전을 예측할 수 있는 독립적인 인자였다( $P<0.001$ , odd ratio(OR) (95% 신뢰구간)=7.286(2.663~19.932))(표 3).

다변량 분석에서 혈청 알부민( $P=0.004$ )치와 혈소판( $P=0.013$ ) 수치가 낮은 경우, AST( $P=0.017$ ) 수치가 높은 경우, 간경변증을 동반한 경우( $P=0.006$ )와 초기바이러스반응이 있는 경우( $P=0.001$ )에 엔테카비어 치료 12개월 후 HBeAg의 혈청소실이나 혈청전환이 많았으며, 연령, 성별, 치료 전 혈청 ALT값은 유의한 차이가 없었다. 혈청 HBV DNA 값은 HBeAg의 혈청소실이나 혈청전환을 보인 군이 그렇지 않은 군과 비교했을 때 낮은 경향을 보였으나( $7.3\pm 1.1$  vs.  $7.8\pm 0.4$  log<sub>10</sub> copies/mL) 통계적으로 유의하지 않았다( $P=0.05$ ).

다변량 분석에서 혈청 알부민[ $P=0.041$ , OR=0.232 (0.057~0.945)]치와 초기바이러스반응[ $P=0.005$ , OR=7.017(1.799~27.378)]이 HBeAg 혈청소실이나 전환의 독립적인 예측인자였다(표 4).

## 고 찰

본 연구에서는 114명의 초치료 환자에서 혈청 ALT치의 정상화, 혈청 HBV DNA의 음전(<50 copies/mL), HBeAg의 소실 및 혈청전환이 엔테카비어 치료 12개월 후, 각각 74.6%, 71.1%, 43.5%, 14.5%에서 관찰되었으며, 24개월까지 치료했던 76명의 환자 중에는 각각 81.6%, 85.5%, 56.4%, 15.4%으로 치료기간이 길어질수록 엔테카비어의 생화학, 바이러스 및 혈청반응률이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. HBeAg 양성 환자를 대상으로 한 엔테카비어와 라미부딘을 비교한 기존 연구에서 엔테카비어 투여 후 ALT 정상화, HBV DNA가 300 copies/mL 미만으로 감소한 경우가 48주에 각각 68%, 67%에서 96주에는 79%, 74%로 증가하는 것으로 보고하고 있으며, HBeAg의 혈청전환율은 48주에 21%, 96주에 31%였다.<sup>11</sup> 그러나 이 연구의 경우 엔테카비어 복용 52주째에 HBeAg의 소실 없이 바이러스반응(HBV DNA<0.7 mEq/mL)을 보인 환자들만을 대상으로 96주까지 치료를 지속하였고, 바이러스반응이 없던 환자들은 연구에 포함되지 않아 상대적으로 높은 혈청전환율을 보인 것으로

로 생각된다. 일본인 만성 B형간염 환자를 대상으로 한 Kobashi 등의 연구에서는 엔테카비어 치료 48주 후 ALT의 정상화율은 94%, HBV DNA가 400 copies/mL 미만인 비율은 68%였으며 HBeAg의 혈청전환율은 30%로 높았는데, 이 연구는 대상 환자가 모두 C형 유전자형의 만성 B형간염 환자라는 점에서 본 연구와 유사점이 있으나 0.5 mg의 엔테카비어를 복용한 환자는 34명이었고 이 중 HBeAg 양성 환자는 27명으로 적어 연구결과를 직접 비교하기에는 제한점이 있다.<sup>12</sup> 국내에서는 송 등이 97명의 HBeAg 양성 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 60주의 엔테카비어 치료 후, ALT 정상화율은 83.5%, 바이러스반응은 75.3%, HBeAg 혈청소실은 27.8%로 보고하였다.<sup>13</sup>

296명의 HBeAg 음성 환자만을 대상으로 엔테카비어의 효과를 조사한 연구에서는 ALT 정상화율과 HBV DNA 음전율이 치료 12개월째 각각 78%, 90%, 24개월째는 89%, 94%로 HBeAg 양성 환자에 비하여 양호한 결과를 보고하였다.<sup>14</sup> 본 연구에서도 치료 12개월째 HBV DNA 음전율이 HBeAg 음성 환자에서는 84.6%, 양성 환자에서는 59.7%로, HBeAg 음성 환자에서 바이러스반응이 유의하게 높았으며, HBeAg 유무는 치료 전 AST, HBV DNA 수치 및 치료 3개월째 바이러스반응과 함께 치료 1년째 HBV DNA 음전을 예측할 수 있는 유의한 인자로 판명되었다.

HBeAg 혈청전환을 예측할 수 있는 인자로 인터페론 치료의 경우에는 높은 ALT 수치, 조직의 염증 정도가 심한 경우, 낮은 HBV DNA, 유전자 A와 B형이 보고되고 있으며,<sup>15-17</sup> 라미부딘 치료 시에는 ALT 수치가 높을수록 HBeAg 혈청전환이 증가하는 것으로 보고되어 있다.<sup>18</sup> 아데포비어의 경우에는 유전자형에 따른 혈청전환율의 차이는 없으나,<sup>19</sup> ALT 수치가 높거나 HBeAg 음성인 환자에서 치료반응이 양호하였다는 보고가 있다.<sup>20</sup>

본 연구에서는 단변량 분석을 통해 엔테카비어 치료 시 치료 전 혈청 알부민이나 혈소판 수치가 낮은 경우, 혈청 AST치가 높은 경우, 간경변증이 있는 경우, 초기바이러스반응이 있는 경우에

HBeAg의 혈청소실 또는 혈청전환율이 높을 것으로 예측할 수 있었다. 혈청 ALT치가 치료반응과 연관이 있다는 기존의 보고와는 달리 혈청 AST치가 예측인자로 분석된 것은 간경변증 환자가 대상 환자의 36%를 차지할 정도로 비교적 많이 포함되어 혈청 AST치가 상대적으로 높았기 때문으로 생각된다.<sup>21</sup> AST치는 간염유화의 진행 정도를 반영하는 것으로 알려져 있으며,<sup>22</sup> 간염유화가 진행될수록 AST의 청소율이 감소하고,<sup>23</sup> 간세포 내 미토콘드리아의 손상으로 인해 AST의 혈청 분비가 더욱 증가함으로써 상대적으로 혈청 ALT보다 AST가 증가한다고 보고되어 있다.<sup>24,25</sup> 알부민이나 혈소판 수치가 낮은 경우는 간경변증에서 주로 나타나고 이는 낮은 HBV DNA 수치와 연관성이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 HBeAg 소실이나 혈청전환이 있는 경우 치료 전 HBV DNA치가 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 혈청 알부민치 및 초기바이러스반응은 HBeAg 소실이나 혈청전환의 독립적 예측인자였으며, 특히 초기 바이러스반응은 HBV DNA 음전의 독립적인 예측인자로도 확인되어 치료 전 임상 변수들 이외에도 치료 중 초기바이러스반응이 장기적인 치료반응을 예측하는 데 유용할 것으로 생각된다. Lau 등은 아데포비어를 투여하고 초기바이러스반응이 나타난 환자들에서 유의하게 HBV core-specific CD4+ T-세포가 치료 16~24주에 증가하는 것을 관찰하였으며, 초기바이러스반응은 항바이러스제의 직접적인 바이러스 억제효과 이외에 바이러스에 대한 환자의 면역반응을 반영함으로써 장기 치료 및 치료 중단 시의 예후와 연관이 있을 것으로 생각된다.<sup>26</sup>

엔테카비어의 치료 종료 시점에 대한 연구는 부족하다. 한 연구에서 엔테카비어 치료 중 HBV DNA가 0.7 mEq/mL 미만으로 감소하고 HBeAg이 소실되어 치료를 중단한 경우, 6개월 후 혈청 ALT가 정상유지한 환자는 79%, HBV DNA가 300 copies/mL 미만인 환자는 37%로 감소하였고, HBeAg의 혈청전환이 지속된 환자는 77%였으므로, HBV DNA가 음전되거나 HBeAg의 혈청전환

이 관찰된 후에도 상당 기간 치료를 지속하도록 추천되고 있다.<sup>11</sup>

결론적으로 엔테카비어는 만성 B형간염의 초치료 환자에서 우수한 치료반응을 보이며, 치료 3개월 후 바이러스반응(HBV DNA<2,000 copies/mL)이 혈청 HBV DNA PCR 음전과 HBeAg의 혈청 소실 및 혈청전환을 예측할 수 있는 인자로 생각되었다.

### 요 약

**목적:** 엔테카비어는 만성 B형간염의 초치료 환자에서 강력한 항바이러스 효과 및 낮은 내성률이 보고되고 있다. 본 연구에서는 단일 기관에서 경험한 엔테카비어의 혈청, 생화학, 바이러스반응을 관찰하고 엔테카비어의 치료반응과 연관된 인자를 규명하고자 하였다. **대상과 방법:** 12개월 이상 1일 1회 0.5 mg의 엔테카비어를 경구 투여받은 114명의 만성 B형간염 환자를 대상으로 하였다. 초기바이러스반응은 치료 3개월 후 혈청 HBV DNA가 2,000 copies/mL 미만으로 감소한 경우로 정의하였다. **결과:** 엔테카비어 투여 후 혈청 ALT값의 정상화는 치료 6개월, 12개월, 24개월에 각각 76명(68.5%), 85명(74.6%), 62명(81.6%)에서, HBV DNA PCR 음전은 각각 50명(43.9%), 81명(71.1%), 65명(85.5%)에서 관찰되었다. HBeAg 혈청소실은 6개월에 17명(36.2%), 12개월에 27명(43.5%), 24개월에 22명(56.4%), 혈청전환은 각각 8명(12.9%), 9명(14.5%), 6명(15.4%)에서 관찰되었다. HBV DNA PCR 음전을 예측할 수 인자는 단변량 분석에서 HBeAg 유무, 치료 전 혈청 AST치, 혈청 HBV DNA치, 초기바이러스반응 유무였고, 다변량 분석에서 초기바이러스반응이 독립적인 인자였다[P<0.001, OR=7.286(2.663~19.932)]. HBeAg의 혈청소실은 혈청 알부민치와 혈소판 수치가 낮은 경우, 혈청 AST치가 높은 경우, 간경변을 동반한 경우와 초기바이러스반응이 있는 경우에 빈번하게 발생하였고, 혈청 알부민[P=0.041, OR=0.232(0.057~0.945)]치와 초기바이러스반응[P=0.005, OR=7.017

(1.799~27.378)]이 독립적인 예측인자였다. **결론:** 엔테카비어는 만성 B형간염의 초치료 환자에서 우수한 치료반응을 보였으며, 치료 3개월째 초기바이러스반응은 HBV DNA 음전 및 HBeAg 소실의 독립적 예측인자였다.

**색인단어:** 엔테카비어, B형간염, 치료반응, 예측인자

### 참고문헌

- Perrillo RP, Gish RG, Peters M, Keeffe EB, Alberti A, Buti M, et al. Chronic hepatitis B: a critical appraisal of current approaches to therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:233-248.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-686.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514.
- Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
- Lee KS, Kim DJ; Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
- Sum SS, Wong DK, Yuen JC, Lai CL, Yuen MF. Comparison of the COBAS TaqMan HBV test with the COBAS Amplicor monitor test for measurement of hepatitis B virus DNA in serum. *J Med Virol* 2005;77:486-490.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative

- Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
11. Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, Han KH, Gish RG, de Man R, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:784-789.
  12. Kobashi H, Takaguchi K, Ikeda H, Yokosuka O, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naïve, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:255-261.
  13. Song BC, Chae HB, Kim YN, Lee BS, Cho YK. Pretreatment levels of HBV DNA and early virological response during entecavir therapy predicts HBeAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [Abstract]. *Korean J Hepatol* 2009;15(Suppl 3):S42.
  14. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
  15. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
  16. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
  17. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
  18. Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, et al. A higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2008;28:1034-1041.
  19. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* 2003;125:107-116.
  20. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
  21. Lok AS, Schiff E, Tsai SL, Rustschi VK, Shiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV DNA strata for histologic and virological endpoints [Abstract]. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2):A742.
  22. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
  23. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology* 1985;5:367-375.
  24. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, Weinman SA. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002;122:366-375.
  25. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, Lesgourgues B, Ferry N, Lacour B, et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984;4:893-896.
  26. Lau GK, Cooksley H, Ribeiro RM, Powers KA, Shudo E, Bowden S, et al. Impact of early viral kinetics on T-cell reactivity during antiviral therapy in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2007;12:705-718.