



만성 B형 간염 환자에서 테노포비어 단독 치료의 효과: 단일 기관 2년 성적

건양대학교 의과대학 건양대학교병원 내과

오선희 · 박민지 · 조아름 · 이주아 · 박주호 · 류기현 · 구훈섭
송경호 · 김선문 · 허규찬 · 최용우 · 강영우 · 이태희

The Effect of Naïve Tenofovir Dipivoxil Fumarate Monotherapy in Patients with Chronic Hepatitis B: 2-Year Results of a Real-world Single-center Study

Sun Hee Oh, Min Ji Park, A Reum Cho, Joo Ah Lee, Joo Ho Park, Ki-Hyun Ryu, Hoon Sup Koo,
Kyung Ho Song, Sun Moon Kim, Kyu Chan Huh, Young Woo Choi, Young Woo Kang, and Tae Hee Lee

Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background/Aims: An incomplete virological response has been observed to tenofovir dipivoxil fumarate (TDF) in nucleos(t)ide analogue (NA)-experienced chronic hepatitis B (CHB) patients. This study investigated the efficacy of TDF in NA-naïve CHB patients 96 weeks after treatment.

Methods: CHB patients treated with TDF were enrolled retrospectively between November 2012 and January 2016. We assessed virological and biochemical parameters.

Results: The study enrolled 179 NA-naïve patients with a median follow-up duration of 59.6 weeks. The serum hepatitis B virus (HBV) DNA level decreased significantly during treatment. The complete virological response (CVR) rate was 83.21% at week 96. In univariate analyses, the predictors of a CVR at 96 weeks were the baseline HBV DNA level (CVR vs. no-CVR, HBV DNA log₁₀ mean value 7.34 vs. 7.86, 95% confidential interval [CI]: -7.89 to -7.37; $p < 0.001$) and male sex (CVR vs. no-CVR, 49.1% vs. 81.3%, odds ratio [OR] 0.22, 95% CI: 0.06 to 0.87; $p = 0.025$). In the multivariate analysis, male sex predicted a CVR at week 96. The CVR was significantly lower in males than in females (OR 0.12, 95% CI: 0.02 to 0.96; $p = 0.046$).

Conclusions: TDF was effective for treating CHB for more than 2 years in NA-naïve patients. (Korean J Med 2017;92:162-170)

Keywords: Tenofovir; Hepatitis B, Chronic

Received: 2016. 3. 3

Revised: 2016. 8. 25

Accepted: 2016. 11. 15

Correspondence to Tae Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel: +82-42-600-8837, Fax: +82-42-600-9251, E-mail: green740@kyuh.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

만성 B형 간염은 우리나라에서 2011년 3.0%의 유병률을 보이고 있고[1], 간경변이나 간세포암 등의 합병증을 유발하는 원인이 된다. 만성 B형 간염의 치료 목표는 장기적 혹은 영구적으로 바이러스의 증식을 억제하고 혈청 아미노전이효소를 정상으로 유지시켜, 간경변으로의 진행을 예방하고 간세포암의 발생을 억제하는데 있으며, 궁극적으로 B형 간염으로 인한 사망률을 감소시키고 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 있다[2-5]. 2000년대 초 사용되었던 경구용 항바이러스제는 대부분 안전하고, 바이러스의 증식을 효과적으로 억제하나, 장기적으로 사용시 약제 관련 내성이 문제가 되었다.

최근에 임상에 적용된 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)는 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 비교적 안전하고 내성이 거의 없으면서[6] 만성 B형 간염 치료에 효과가 있는 것으로 보고되었다[7]. 미국 및 유럽에서는 만성 B형 간염 치료제로 이미 사용되고 있으며[8], 우리나라에서도 최근 테노포비어의 보험 적용이 확대되면서 nucleos(t)ide 유사체 치료 후 내성 발생시 구제요법으로 사용하고 있으며[9], 초치료로도 테노포비어의 사용을 선호하고 있다.

최근 테노포비어를 만성 B형 간염의 초치료로 사용한 경우, 약제 내성 없이 바이러스의 증식이 장기간 억제되면서 간염유화가 호전되는 결과를 보인 연구가 보고되었으며[10], 라미부딘 치료 후 내성이 발생한 환자 중 테노포비어로 치료받은 경우와 아데포비어로 치료받은 경우, 치료 48주 후의 바이러스 반응을 비교하여 보았을 때 테노포비어로 치료받은 환자군이 아데포비어로 치료받은 환자군보다 더 유의하게 바이러스 반응을 보이는 것으로 보고되었다[11]. 테노포비어는 우리나라에서 2012년 11월에 B형 간염 치료 약제로 승인이 되었으며, 테노포비어를 단독으로 사용한 경우 1년 후의 결과는 보고된 바 있지만[12], 2년 후 연구 결과는 부족한 실정이다.

본 연구는 만성 B형 간염에서 테노포비어를 초치료로 사용한 경우에서 치료 48주, 96주 후의 항바이러스 효과를 알아보기 위해 진행하였다.

대상 및 방법

연구 대상

본 연구는 본원 IRB의 승인을 얻어(IRB File No. 2016-01-018)

2012년 11월부터 2016년 1월까지 건양대학교병원에서 만성 B형 간염의 초치료로 테노포비어(Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA) 300 mg/day로 단독치료를 받은 환자를 대상으로 후향적으로 시행하였다. 총 222명의 환자가 선정되었으며, 테노포비어 치료 시작 시점에 간염이 있는 36명, 약물 순응도가 현저히 떨어진 7명을 제외하여 이 연구에 포함된 환자는 179명이었다.

연구에 포함된 환자들의 이전 항바이러스 치료제의 기왕력 및 내성 여부를 확인하였으며, 치료 시작 시점의 hepatitis B virus (HBV) DNA 역가, HBe 항원, 항체의 유무, 혈청 아미노전이효소, 간경변, 간암 유무를 조사하였다. 테노포비어 치료를 시작하고 48주, 96주에 HBV DNA 역가, 바이러스 반응, 알라닌 아미노전달효소, HBeAg 양성 유무, 초음파나 컴퓨터단층촬영으로 추적 관찰을 하였다.

바이러스 반응 및 용어의 정의

일차 무반응(primary non-response)은 항바이러스제를 6개월 투여 후에도 혈청 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우이다. 완전 바이러스 반응(complete virologic response)은 혈청 HBV DNA가 real-time polymerase chain reaction (PCR) 검사법으로 검출이 되지 않는 경우이며, 부분 바이러스 반응(partial virologic response)은 초치료 실패는 아니나 혈청 HBV DNA가 real-time PCR 검사법으로 검출이 되는 경우로 정의하였다[13]. HBV DNA의 검출 한계는 20 IU/mL 미만이며, 간경변의 정의는 조직학적 또는 영상학적으로 확인된 경우로 정의하였다.

통계 분석

두 군 간의 비교를 위해 연속 변수는 평균, 표준편차를 사용하였고, 연속 변수 간의 비교, 단변량 분석에서는 독립표본 t 검정을, 범주형 변수 간의 비교 및 위험도 계산은 카이제곱 검정을 사용하였다. 다변량 분석에서는 로지스틱 회귀 분석을 사용하였고 연속 변수는 범주화하였다. P값은 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 정의하였으며 모든 통계 분석은 SPSS PASW Statics version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

대상 환자들의 특성

총 테노포비어 초치료 환자는 179명이었으며, 기저 HBe

Table 1. Baseline patient characteristics

	All patients (n = 179)	HBeAg (+) (n = 100)	HBeAg (-) (n = 59)	p value
Age, yrs	48.8 ± 12.9	45.2 ± 12.4	54.2 ± 11.8	<0.001 ^a
Male sex	104 (58.1)	62 (62.0)	31 (52.5)	0.242
Follow-up duration, weeks	59.6 ± 35.8	58.8 ± 34.8	58.4 ± 36.3	0.951
LC	74/155 (47.7)	37/88 (42.0)	32/55 (58.2)	0.060
Child-Pugh score	5.8 ± 1.3	5.8 ± 1.3	5.8 ± 1.5	0.872
AST, IU/L	160.3 ± 309.0	177.4 ± 374.6	159.2 ± 215.6	0.700
ALT, IU/L	204.5 ± 411.9	243.4 ± 510.5	172.3 ± 247.7	0.319
Total bilirubin, mg/dL	1.32 ± 2.38	1.29 ± 1.67	1.53 ± 3.43	0.634
Creatinine, mg/dL	0.90 ± 0.58	0.80 ± 0.17	1.11 ± 0.97	0.030 ^a
HBV DNA, log ₁₀	7.63	7.79	7.12	<0.001 ^a

Values are presented as mean ± SD or n (%).

HBeAg, hepatitis B e antigen; LC, liver cirrhosis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; DNA, deoxyribonucleic acid.

^ap < 0.05, significantly different between the HBeAg (+) and HBeAg (-) groups.

항원 양성 유무가 확인되지 않은 환자를 제외하고, HBe 항원 양성군은 100명(62.9%), HBe 항원 음성군은 59명이었다. 평균 나이는 48.8세였으며 HBe 항원 양성군, 음성군에서 각각 45.2세, 54.2세로 HBe 항원 음성군에서 평균 나이가 유의하게 높았다(p < 0.001). 평균 추적 관찰 기간은 59.6주였다. 알라닌 아미노전이효소는 평균 204.5 IU/L였으며, HBe 항원 양성군, 음성군에서 각각 243.4 IU/L, 172.3 IU/L로 두 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 기저 HBV DNA log₁₀ 값은 7.63이었으며 HBe 항원 양성군, 음성군에서 각각 7.79, 7.13으로, HBe 항원 양성군에서 기저 HBV DNA log₁₀ 값이 유의하게 높았다(p < 0.001) (Table 1).

테노포비어 치료에 따른 바이러스 반응 및 생화학적 반응

테노포비어 치료 후 48주, 96주의 바이러스 억제 정도에 대하여 분석하여 보았다(Fig. 1). 치료 48주에 HBV DNA log₁₀ 값은 2.88이었고, 96주에는 2.10으로 테노포비어 치료 후 HBV DNA 역가는 현저하게 감소한 결과를 보여주었다. HBe 항원 양성군과 음성군에서는 치료 48주에 HBV DNA log₁₀ 값은 각각 2.44, 2.20이었으며 96주에는 1.41, 2.52로 각각의 추적 기간에 HBV DNA log₁₀ 값은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

테노포비어 치료 2년 후 완전 바이러스 반응을 Kaplan-Meier 분석으로 보정하여 분석하였다. 테노포비어 초치료 후 완전 바이러스 반응은 치료 48주에는 73.6%, 96주에는 83.2%였다(Fig. 2A). HBe 항원 양성군과 음성군을 비교하였을 때, 치료 96주에 각각 83.5%, 89.7%로, 테노포비어 치료 2년 후 HBe

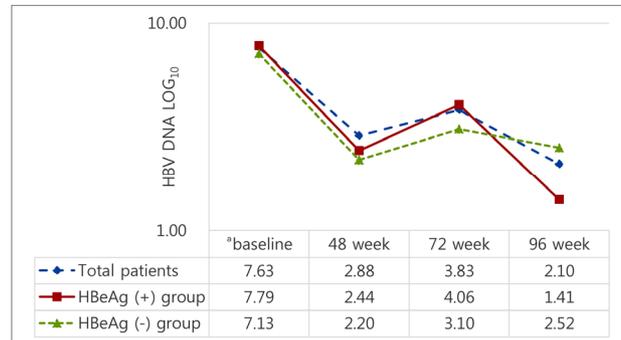


Figure 1. Mean changes in the serum HBV DNA level during treatment. ^ap < 0.05 significantly different between the HBeAg (+) and HBeAg (-) groups. HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus.

항원 음성군에서 완전 바이러스 반응률이 HBe 항원 양성군에 비해 유의하게 높았다(p = 0.004) (Fig. 2B).

기저 환자 중 47.7%가 간경변증이 있었고, 대상 환자의 구성이 단일화되지 않아 이에 대한 편견(bias)이 있을 수 있어, 간경변증 유무에 따른 완전 바이러스 반응 및 각 군에서 HBe 항원 양성 유무에 따른 바이러스 반응을 비교하여 보았다. 테노포비어 초치료 후 완전 바이러스 반응은 간경변이 있는 환자군과 그렇지 않은 환자군에서 치료 96주에 각각 88.7%, 76.4%로 유의수준은 0.084였다(Fig. 3A). 간경변이 있는 환자군 내에서 HBe 항원 양성군과 음성군을 비교하였을 때, 치료 96주에 완전 바이러스 반응은 각각 92.3%, 86.2%였으며(p = 0.424) (Fig. 3B), 간경변이 없는 환자군 내에서 치료 96주의 완전 바이러스 반응은 환자 수 부족으로 분석하지 못

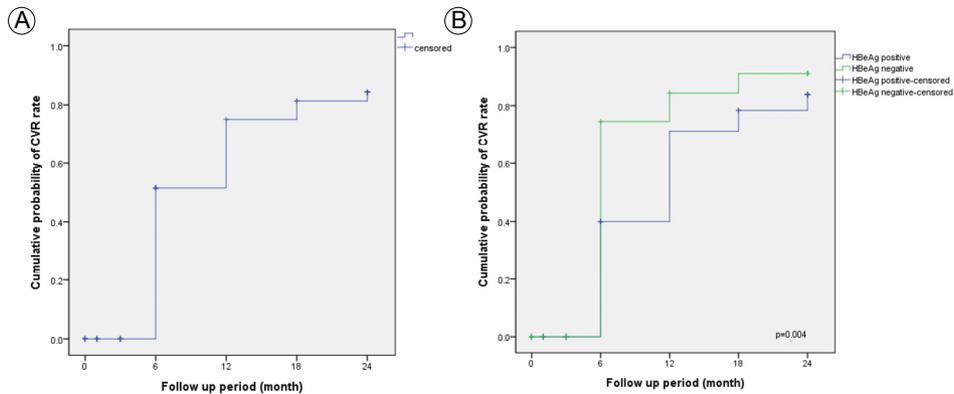


Figure 2. Kaplan-Meier analysis. (A) Cumulative probability of CVR of total patients, (B) cumulative probability of CVR between HBeAg positive and HBeAg negative group. CVR, complete virological response; HBeAg, hepatitis B e antigen.

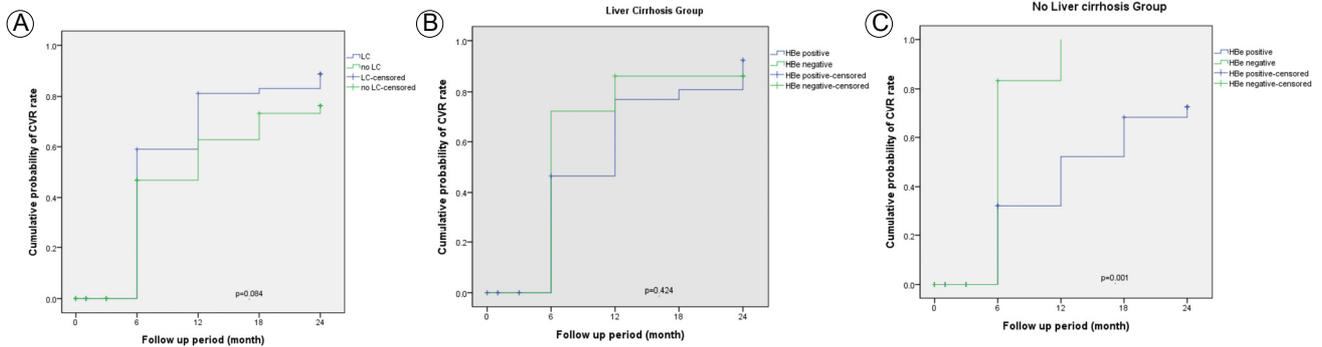


Figure 3. Kaplan-Meier analysis. (A) Cumulative probability of CVR between LC and no LC groups, (B) cumulative probability of CVR between HBeAg positive and HBeAg negative group in LC group, (C) cumulative probability of CVR between HBeAg positive and HBeAg negative group in no LC group. CVR, complete virological response; LC, liver cirrhosis.

하였으나, 48주 후에는 HBe 항원 양성군, 음성군에서 각각 72.7%, 99%의 누적 바이러스 반응을 보여, 간경변이 없는 환자군에서는 HBe 항원 음성이 양성군에 비해 유의하게 바이러스 반응을 보였다($p = 0.001$) (Fig. 3C).

테노포비어 치료 후 생화학적 반응에 대하여 분석하였다. 치료 48주, 96주의 알라닌 아미노전이효소 정상률은 각각 77.8%, 72.6%였으며, HBe 항원 양성군, 음성군에서 추적 기간 동안 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

테노포비어 치료 후 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자

테노포비어 초치료 환자에서 바이러스 반응에 어떠한 인자가 영향을 미치는지 단변량 분석을 시행하였다(Table 2). 치료 48주에 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자로는 나이, 기저 HBV DNA 역가, HBe 항원 양성 및 간경변 여부였다. 나이가 많을수록 완전 바이러스 반응이 높게 나타났

며(CVR group vs. no CVR group mean value 51.4 years vs. 44.1 years, 95% confidential interval [CI]: 2.64-11.98; $p = 0.003$), 기저 HBV DNA 역가가 낮을수록 완전 바이러스 반응이 높게 나타났다(CVR group vs. no CVR group, HBV DNA \log_{10} mean value 7.35 vs. 7.95, 95% CI: -7.97~-7.59; $p < 0.001$). HBe 항원 양성인 경우 완전 바이러스 반응을 보이는 경우는 HBe 항원 음성인 군에 비하여 0.18배로 유의하게 낮았으며(CVR group vs. no CVR group 52.0% vs. 86.1%, odds ratio [OR] 0.18, 95% CI: 0.06-0.50; $p < 0.001$), 간경변이 있는 경우는 완전 바이러스 반응이 2.62배 더 높았다(CVR group vs. no CVR group 63.0% vs. 39.4%, OR 2.62, 95% CI: 1.13-6.10; $p = 0.023$).

치료 96주에는 기저 HBV DNA 역가 및 남성이 완전 바이러스 반응과 연관이 있었다. 기저 HBV DNA 역가가 낮을수록 유의하게 높은 완전 바이러스 반응을 보였으며(CVR

Table 2. Factors associated with a complete virological response, univariate comparison of the CVR and no-CVR groups

	NA-naïve patients					
	At 48 weeks (n = 123)			At 96 weeks (n = 73)		
	CVR (n = 84)	No CVR (n = 39)	p value	CVR (n = 57)	No CVR (n = 16)	p value
Age, yrs	51.4	44.1	0.003 ^a	50.1	48.8	0.671
Male sex	47(56.0)	23(59.0)	0.753	28(49.1)	13(81.3)	0.025 ^a
HBeAg positivity	39/75 (52.0)	31/36 (86.1)	<0.001 ^a	28/49 (57.1)	9/11 (81.8)	0.178
Baseline HBV DNA, log ₁₀	7.35	7.95	<0.001 ^a	7.34	7.86	<0.001 ^a
AST, IU/L	174.8	107.1	0.103	101.35	79.5	0.191
ALT, IU/L	229.1	149.6	0.313	154.5	102.6	0.415
Total Bilirubin, mg/dL	1.55	1.05	0.366	1.02	0.93	0.491
Creatinine, mg/dL	0.85	1.00	0.467	0.88	0.88	0.928
eGFR, mL/min/1.73 m ²	94.9	92.7	0.727	91.0	99.7	0.915
PT, INR	1.20	1.21	0.892	1.20	1.02	0.068
LC	46/73 (63.0)	13/33 (39.4)	0.023 ^a	34/51 (66.7)	5/13 (38.5)	0.063
Child-Pugh score	5.9	5.9	0.911	5.8	5.0	0.179

Values are presented as n (%).

CVR, complete virological response; NA, nucleos(t)ide analogue; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; LC, liver cirrhosis.

^a*p* < 0.05, *p* values were calculated using the *t*-test and chi-square test.

Table 3. Logistic regression results for predictive factors associated with a complete virological response

	All patients					
	At 48 weeks (n = 123)			At 96 weeks (n = 73)		
	β	p value	OR (95% CI)	β	p value	OR (95% CI)
Male sex	0.207	0.702	1.23 (0.43-3.54)	-2.132	0.046 ^a	0.12 (0.02-0.96)
Age, yrs						
≥45	0.101	0.878	1.11 (0.30-4.03)	1.374	0.255	3.95 (0.37-42.10)
HBeAg positivity	-0.980	0.119	0.38 (0.11-1.29)	-0.623	0.549	0.54 (0.07-4.11)
Baseline HBV DNA, IU/mL						
20,000-10 ⁷	₋ ^b					
≥10 ⁷	-1.804	0.001 ^a	0.17 (0.06-0.50)	-0.740	0.446	0.48 (0.07-3.19)
ALT, IU/L						
80-200	0.657	0.452	1.93 (0.35-10.69)	2.896	0.103	18.10 (0.56-585.45)
≥200	0.236	0.731	1.27 (0.33-4.86)	2.161	0.112	8.68 (0.60-125.03)
LC	0.453	0.584	1.57 (0.31-7.94)	1.665	0.175	5.28 (0.48-58.56)

β, regression coefficient; OR, odds ratio; CI, confidence interval; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; LC, liver cirrhosis.

^a*p* < 0.05.

^bCannot calculate due to independent variation category establishment.

group vs. no CVR group, HBV DNA log₁₀ mean value 7.34 vs. 7.86, 95% CI: -7.89~-7.37; *p* < 0.001), 남성의 경우 완전 바이러스 반응은 여성에 비하여 0.22배로 유의하게 낮았다 (CVR group vs. no CVR group 49.1% vs. 81.3%, OR 0.22, 95% CI: 0.06-0.87; *p* = 0.025).

만성 B형 간염 치료 반응에 영향을 미치는 인자인 HBe 항

원 양성 여부, 기저 HBV DNA 역가, 혈청 알라닌 아미노전이 효소, 간경변 여부, 성별, 연령을 보정하여 로지스틱 회귀 분석으로 다변량 분석을 시행하였다. 치료 48주에 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자는 기저 HBV DNA 역가였으며, 치료 96주에 완전 바이러스 반응과 유의한 관련이 있는 인자는 남성으로, 남성의 경우 완전 바이러스 반응은 여성에

비하여 0.12배로 유의하게 낮았다(OR 0.12, 95% CI: 0.02-0.96, $p = 0.046$) (Table 3).

고 찰

테노포비어 치료 후 HBe 항원 소실률 및 혈청 전환율

테노포비어 치료 후, HBe 항원 양성 환자에서 HBe 항원 소실률 및 HBe 항원의 혈청 전환율을 Kaplan-Meier 분석을 시행하여 분석하였다. 총 179명의 환자중 HBe 항원 양성인 환자는 100명이었으며, 96주 치료 기간 동안 HBe 항원이 소실된 환자는 12명이었으며, 이 중 혈청 전환이 된 환자는 10명이었다. Kaplan-Meier 분석에서, HBe 항원 소실률은 치료 48주 후에 8.4%, 치료 96주 후에는 22.7%였으며, HBe 혈청 전환율은 48주 후에 7.1%, 72주 후에 11.2%, 96주 후에 16.8%였다(Figs. 4 and 5). 또한 HBe 혈청 전환이 된 10명 중 1명은 치료 24주에 HBsAg이 소실되었다.

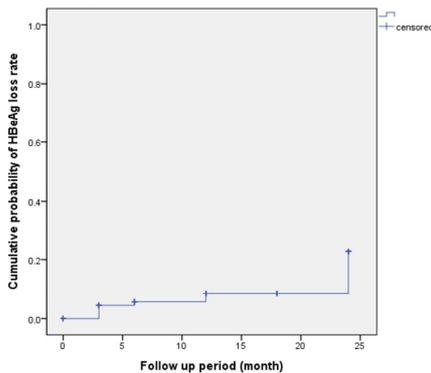


Figure 4. The cumulative probability of HBeAg loss^a rate. ^aHBeAg negative. HBeAg, hepatitis B e antigen.

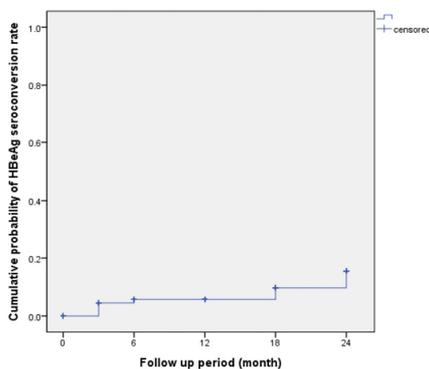


Figure 5. The cumulative probability of HBeAg seroconversion^a rate. ^aHBeAg negative and HBeAb positive. HBeAg, hepatitis B e antigen.

최근 임상에 적용된 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 (TDF)는 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 비교적 안전하고 만성 B형 간염 치료에 효과가 있는 것으로 보고되었으며[7], 우리나라에서도 nucleos(t)ide 유사체 사용 후 내성 발생시 구제요법 혹은 초치료로 테노포비어가 사용되고 있다.

Nucleos(t)ide 유사체 사용 후, 내성이 발생한 환자에게서 테노포비어를 사용하였을 때의 효과는 타 연구에서 이미 입증된 바가 있다. 라미부딘 내성 환자에서 테노포비어 단독 치료를 하였을 때 매우 효과적으로 바이러스 증식을 억제하였는데, van Bömmel 등[11]이 시행한 연구에서 라미부딘 내성을 가진 환자 중 테노포비어로 치료받은 경우와 아데포비어로 치료받은 경우, 치료 48주 후의 바이러스 반응을 비교하여 보았다. 총 53명의 환자가 연구에 포함되었으며, 테노포비어로 치료받은 환자는 35명, 아데포비어로 치료받은 환자는 18명이었다. 아데포비어로 치료받은 경우 HBV DNA가 20 IU/mL 이하로 감소된 경우는 44%였으며, 테노포비어로 치료받은 경우는 100%에서 바이러스 반응을 보이는 것으로 보고되었다.

우리나라에서 진행된 연구에서도 구제요법으로 테노포비어를 사용한 경우의 효과에 대한 연구가 보고되어 있다. Lee 등[14]이 시행한 연구에서는 nucleos(t)ide 유사체로 치료받은 이후 테노포비어로 구제요법을 시행한 경우 바이러스 반응에 대하여 보고하였다. 총 451명의 환자를 대상으로 평균 15개월 동안(범위, 6-24개월) 추적 관찰을 하였으며, 라미부딘 내성인 경우(290명), 라미부딘, 아데포비어 병합요법 후 내성인 경우(43명), 라미부딘, 엔테카비어 병합요법 후 내성인 경우(113명)로 분류하여 연구를 진행하였다. 누적 바이러스 반응은 각각 88.8%, 81.4%, 84.1%였으며($p = 0.239$), 다변량 분석에서, 테노포비어 이전에 치료한 약제의 종류가 바이러스 반응에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다($p = 0.218$). 그러나 치료 전 HBV DNA 수치는 테노포비어 단독 구제요법 후 바이러스 반응에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고되었다($p < 0.001$).

또한 구제요법으로 테노포비어를 사용한 경우와 초치료로 사용한 연구도 국내에서 진행된 바가 있다. 2015년 Jung 등[12]이 시행한 연구에서는 136명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였으며 62명의 테노포비어 초치료 환자군 및 74명의 이전에 nucleos(t)ide 유사체 치료를 받았던 환자군으로 나

누어서 치료 1년 후의 바이러스 반응을 비교하여 보았다. 48주에 두 군 간의 완전 바이러스 반응률은 유의한 차이를 보이지 않았고(71.4% vs. 71.3%), 48주에 바이러스 반응에 유의하게 관련이 있는 인자는 기저 HBV DNA 역가였다(hazard ratio, 0.809; 95% CI, 0.729-0.898).

이처럼 국내에서도 활발하게 만성 B형 간염에서 테노포비어를 초치료 혹은 구제요법으로 사용한 경우 바이러스 반응 및 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 진행되고 있다. 하지만 만성 B형 간염에서 테노포비어 치료 2년 후까지 추적 관찰을 한 연구는 현재 국내에서 부족한 실정이며, 단일 연구 기관에서 2년까지 추적 관찰을 한 후의 바이러스 반응 및 이에 영향을 미치는 인자에 대하여 분석을 하였다는 것에 본 연구의 의의를 둘 수 있겠다.

Jung 등[12]이 시행한 연구에서는 테노포비어 초치료 환자군에서 치료 48주 후의 완전 바이러스 반응은 71.4%였고, 이와 비교하여 본 연구에서는 73.6%의 결과를 보여주었다. Jung 등[12]의 연구 및 본 연구에서 치료 48주에 바이러스 반응에 유의하게 관련이 있는 인자는 동일하게 기저 HBV DNA 역가였다. 그러나 아직 국내의 치료 96주 후의 바이러스 반응에 대한 자료는 아직 부족하며, 본 연구에서는 치료 96주 후의 완전 바이러스 반응은 83.2%였다. 또한 치료 2년 후 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자는 남성이었다.

치료 2년 후에 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자가 남성인 점에 대하여는 여러 가지 원인을 생각해 볼 수 있겠다. 먼저 연구 대상 수 부족 및 통계로 인한 편견이 작용한 것으로 생각된다. 실제로 추적 관찰 기간 동안 연구에서 누락된 환자 및 2년간 충분히 추적되지 않은 환자로 인해 기저 환자 수보다 2년 후의 연구에 포함된 환자 수는 현저히 감소하였다. 또한 누락된 환자를 단순 결측치로 처리하여 각각의 추적 기간의 분석을 시행하였고 이것 또한 편견으로 작용한 것으로 생각된다. 실제로 성별의 경우 치료 1년, 2년 후의 다중 분석의 베타값의 방향의 반대이며, 이것은 연구 대상의 현저한 감소 및 이로 인한 편견에 의한 것으로 생각되며, 이로 인해 남성이 유의하게 영향을 미치는 인자로 작용한 것으로 생각된다.

두 번째로는 여러 교란 변수의 영향이 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 로지스틱 분석에는 총 빌리루빈, 알부민 등의 인자는 보정되지 않았으며, 연구에서 제시된 결과와 별개로 Child-Pugh score도 보정 인자로 포함하여 로지스틱 분석을 시행한 결과에서는 테노포비어 치료 2년 후에 유의하게

영향을 미치는 인자가 없었다. 따라서 본 연구에서는 보정하지 못한 여러 교란 변수가 영향으로 실제 남성이 유의한 변수가 아님에도 불구하고, 영향을 미치는 인자로 보이게 하는 편견이 작용한 것으로 생각된다.

세 번째로는 성별의 차이로 인한 것으로 추정해 볼 수 있겠다. 만성 B형 간염 환자 중에서도 알코올을 같이 섭취하는 사람이 있으며, 특히 남성이 여성보다 알코올 섭취의 비율이 높은 것을 고려하였을 때 이것이 영향을 미쳤을 가능성이 있으며, 두 성별에서의 순응도의 차이 및 추적 손실로 인하여 남성이 유의하게 영향을 미치는 인자로 작용할 수 있겠다. 실제로 본 연구에서는 알코올 섭취 유무에 대한 보정이 없어, 이로 인한 편견이 가능하며, 성별의 차이로 인한 연구는 보다 필요할 것으로 생각된다.

마지막으로는 남성, 여성의 호르몬의 차이로 인한 생화학적 영향이 약물 반응에 영향을 미쳤을 가능성도 고려해볼 수는 있으나, 이것은 보다 충분한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다.

Marcellin 등[7]이 시행한 연구에서 HBe 항원 양성군, 음성군으로 나누어서 무작위로 테노포비어 혹은 아데포비어를 48주간 투여하였다. 치료 48주에 테노포비어를 투여한 군에서 아데포비어를 투여한 군에 비해 유의하게 HBV DNA 역가가 400 copies/mL 이하로 감소되었으며(76% vs. 13%), 혈청 알라닌 아미노전이효소도 정상화되었으며(68% vs. 54%), 조직학적으로도 개선된 소견을 보였다(74% vs. 18%).

본 연구에서도 만성 B형 간염 환자를 HBe 항원 양성군, 음성군으로 나누어 테노포비어 초치료를 시작하였으며, 치료 96주에서 두 군에서 모두 HBV DNA 역가가 현저히 감소하였으며, 혈청 알라닌 아미노전이효소 또한 현저하게 정상화되었다. 각각의 완전 바이러스 반응은 치료 96주에 각각 83.5%, 89.7%로, HBe 항원 음성군에서 완전 바이러스 반응률이 HBe 항원 양성군에 비해 유의하게 높았다($p = 0.004$).

Jung 등[12]의 국내 연구에서는 테노포비어 초치료 환자 중 기저 HBe 항원 양성인 환자에서 치료 1년 후 항원 소실률은 9.6% (9/94)로 보고한 바가 있으며, Chan 등[15]의 연구에서는 테노포비어 초치료 환자의 단독치료군에서 치료 4년 후 HBe 항원의 소실 및 혈청 전환율은 각각 6%, 5%였다. 본 연구에서 HBe 항원 소실은 치료 48주 후에는 8.4%, 96주 후에는 22.7%로 국내 연구와 비교하였을 때 치료 1년 후의 항원 소실률은 유사하였다. 그러나 치료 2년 후에는 22.7%까지 증가된 항원 소실률을 보여 주었다. 외국 연구에 비하

여는 치료 기간을 감안하더라도, 항원 소실률 및 혈청 전환율이 높은 수준을 보여주었는데, 이는 기저 환자군의 차이로 인한 것으로 생각된다. Chan 등[15]의 연구에서는 기저 HBV DNA 역가가 본 연구보다 높았으며(HBV DNA log₁₀ mean value 8.42 vs. 7.63), 기저 혈청 알라닌 아미노전이효소도 낮았다(26.9 IU/L vs. 204.5 IU/L). 이러한 기저 환자 특성의 차이가 항원 소실률 및 혈청 전환율에 영향을 미친 것으로 생각된다.

테노포비어의 효과는 만성 B형 간염 환자에서 초치료로 사용하는 경우 혹은 nucleos(t)ide 유사체를 경험한 이후 구제요법으로 사용한 경우에서 모두 국내외 연구에서 입증되었다. 그러나 국내에서는 테노포비어 사용 후 2년 후의 효과에 대하여는 연구가 부족한 실정이며, 이에 본 연구는 테노포비어를 초치료로 사용한 환자에서 치료 48주 후, 96주 후의 완전 바이러스 반응 및 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자에 관해 알아보기 위하여 진행을 한 것에 의의를 둘 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로는 위에서도 언급하였지만, 후향적 연구로서 치료 2년 후까지 추적 관찰이 시행된 환자 수가 충분하지 않아 정확한 결과를 도출할 수 없었다는 것이다. 또한 테노포비어 치료와 관련된 여러 인자들이 모두 보정이 되지 않아, 다른 교란 변수로 인한 바이어스가 발생할 수 있다는 것을 제한점으로 생각해볼 수 있겠다. 추후에는 보완된 연구를 위해서 총 환자 수가 더 많이 포함되어야 할 것이며, 이미 연구에 포함된 환자도 보다 긴 추적 관찰을 하여야 하겠으며, 다른 변수에 대한 보정이 필요하다고 생각된다. 또한 다른 항바이러스제를 사용한 환자군과 비교하여 연구를 하였다면 테노포비어의 효과에 대하여 보완된 연구 결과도 도출되었을 것이라 생각한다.

결론적으로, 테노포비어 단독치료는 HBV DNA 역가 감소에 효과가 있으며, 치료 2년 후 완전 바이러스 반응은 83.2%였다. 또한 모든 관련 인자를 보정하였을 때 기저 HBV DNA 역가가 치료 1년 후의 테노포비어의 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자였으며, 치료 2년 후의 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자는 남성이었다.

요 약

목적: 만성 B형 간염은 우리나라에서 2011년 3.0%의 유병률을 보이고 있고, 간경변이나 간세포암 등의 합병증을 유발하는 원인이 된다. 최근에 임상에 적용된 테노포비어 디소프

록실 푸마레이트(TDF)는 아데노신 5'-모노포스페이트의 유사체로 비교적 안전하고 내성이 거의 없으면서 만성 B형 간염 치료에 효과가 있는 것으로 보고되었다. 테노포비어를 단독으로 사용한 경우 1년 후의 결과는 보고된 바 있지만, 2년 후 연구 결과는 부족한 실정이다. 본 연구는 만성 B형 간염에서 테노포비어를 초치료로 사용한 경우에서 치료 48주, 96주 후의 항바이러스 효과를 알아보기 위해 진행하였다.

대상 및 방법: 본 연구는 2012년 11월부터 2016년 1월까지 건양대학교병원에서 만성 B형 간염의 초치료로 테노포비어 300 mg/day로 단독치료를 받은 환자를 대상으로 후향적으로 시행하였다. 이 연구에 포함된 환자는 179명이었고, 연구에 포함된 환자들의 이전 항바이러스 치료제의 기왕력 및 내성 여부를 확인하였으며, 치료 시작 시점의 HBV DNA 역가, HBe 항원, 항체의 유무, 혈청 아미노전이효소, 간경변, 간암 유무를 조사하였다. 테노포비어 치료를 시작하고 48주, 96주에 HBV DNA 역가, 바이러스 반응, 알라닌 아미노전달효소, HBeAg 양성 유무, 초음파나 컴퓨터단층촬영으로 추적 관찰을 하였다.

결과: 테노포비어 단독치료는 HBV DNA 역가 감소에 효과가 있으며, 치료 2년 후 완전 바이러스 반응은 83.2%였다. 또한 치료 2년 후 완전 바이러스 반응을 예측할 수 있는 인자는 기저 HBV DNA 역가 및 남성이었다. 그리고 모든 관련 인자를 보정하였을 때 기저 HBV DNA 역가가 치료 1년 후의 테노포비어의 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자였으며, 치료 2년 후의 완전 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자는 남성이었다.

결론: 테노포비어는 만성 B형 간염 치료를 함에 있어 초치료로 시행하는데 효과가 있으며, 완전 바이러스 반응을 얻는데 기여를 할 것으로 생각된다. 하지만 우리나라에서 테노포비어가 만성 B형 간염 치료에 사용하게 된 지는 3년 정도 밖에 되지 않아, 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 보다 정확한 테노포비어의 바이러스 반응 및 효과에 대한 연구가 지속적으로 필요하다고 생각된다.

중심 단어: 테노포비어; 만성 B형 간염

REFERENCES

1. Korea Health Statistics. Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011 [Internet]. Cheongju (KR): Korea Health Statistics, c2012 [cited 2012 Dec 31].

- Available from: <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/index.do>.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
 3. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
 4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
 5. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531-561.
 6. 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.
 7. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
 8. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:569-596.
 9. Korean Association for the Study of the Liver. 2014 KASL clinical practice guidelines update, management of chronic hepatitis B: management of drug resistance [Internet]. Seoul (KR): Korean Association for the Study of the Liver, c2014 [cited 2014 Oct]. Available from: <http://www.kasl.org/bbs/skin/guide/download.php?code=guide&number=8436>.
 10. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
 11. van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;40:1421-1425.
 12. Jung SK, Kim KA, Ha SY, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:41-48.
 13. Chon YE, Kim SU, Lee CK, et al. Partial virological response to entecavir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010;16:469-477.
 14. Lee S, Park JY, Kim DY, et al. Prediction of virologic response to tenofovir mono-rescue therapy for multidrug resistant chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016;88:1027-1034.
 15. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.