

라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어 단독요법 후 라미부딘 추가투여의 효과

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

조영주 · 정재연 · 이명희 · 전수진 · 이윤철 · 임선교 · 강창준 · 조성원

Add on Lamivudine to Adefovir Monotherapy for the Treatment of Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients

Young Ju Cho, M.D., Jae Youn Cheong, M.D., Myoung Hee Lee, M.D., Su Jin Jeon, M.D., Yoon Chul Lee, M.D., Sun Gyo Lim, M.D., Chang Joon Kang, M.D., and Sung Won Cho, M.D.

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

Background/Aims: Add on adefovir (ADV) to ongoing lamivudine (LAM) has been recommended as a standard therapy for the treatment of LAM resistance. In the past, switch to ADV monotherapy was suggested as an option for the treatment of LAM resistance, leading to frequent development of ADV resistance. However, ADV monotherapy has been still used in LAM-resistant patients because of low cost in Korea. The aims of this study were to evaluate the virologic response and virologic breakthrough during adding on LAM in LAM-resistant patients receiving ADV monotherapy. **Methods:** The study population comprised 99 patients with LAM-resistance. We divided them into 3 groups (Group 1: switch to ADV monotherapy, N=58, Group 2: add on ADV to ongoing LAM, N=25, Group 3: add on LAM to ADV monotherapy, N=16). HBV DNA levels were assessed at baseline and every 3 months during therapy. Serum HBV DNA levels were measured by bDNA assay or the COBAS TaqMan™ HBV test. **Results:** The median treatment duration for group 1, group 2, and group 3 was 42.0, 20.6, and 31.8 (18.7 mon. of ADV+13.1 mon. of LAM) months, respectively. Cumulative rate of virologic breakthrough in group 1 was 5.2%, 19.0%, and 25.9% at 12, 24, and 36 months of treatment, respectively. Virologic breakthrough was not detected in group 2 and group 3 ($p=0.016$, group 1 vs. group 2 or 3). In group 3, median serum HBV DNA levels were 4.22 log₁₀ copies/mL prior to LAM administration. Median serum HBV DNA changes from baseline (log₁₀ copies/mL) were -0.91, -1.93, -1.87 and -1.74 at week 12, 24, 36 and 48, respectively. **Conclusions:** Later add on LAM to ADV monotherapy prevented the development of ADV resistance in patients with LAM resistance effectively, comparable to ADV add on to continuing LAM therapy. (Korean J Gastroenterol 2010;56:83-89)

Key Words: Lamivudine; Drug resistance; Adefovir; Chronic hepatitis B

접수: 2010년 2월 8일, 승인: 2010년 6월 3일
연락처: 조성원, 442-721, 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 소화기내과학교실
Tel: (031) 219-5999, Fax: (031) 219-6939
E-mail: sung_woncho@hotmail.com

* 본 연구는 보건의료기술 연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A050021).

Correspondence to: Sung Won Cho, M.D.
Department of Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, San-5, Woncheon-dong, Yeontong-gu, Suwon 442-721, Korea
Tel: +82-31-219-5999, Fax: +82-31-219-6939
E-mail: sung_woncho@hotmail.com

서 론

만성 B형간염은 간경변 및 간부전, 간암으로 진행되는 세계적으로 매우 중요한 질환이며, 바이러스 증식을 억제하고 염증반응을 호전시켜 간경변이나 간암으로의 진행을 막기 위하여 항바이러스제들이 이용되고 있다.^{1,3} 라미부딘(lamivudine)은 뉴클레오시드 유사체로서 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 중합효소와 경쟁적으로 반응하여 HBV 증식을 억제한다.⁴ 그러나 장기간의 라미부딘 투약은 라미부딘 내성돌연변이의 출현을 야기하여 임상적 악화 및 바이러스 돌파현상들을 발생시킨다.⁵ 투여기간에 따른 약제 내성률은 투약시간이 길어짐에 따라 상승하게 되어 투약 1년 후 16-32%, 투약 2년 후 37%, 투약 3년 후 49%, 그리고 투약 4년 후 71%까지 내성이 발생하는 것으로 보고되었다.^{6,8}

아데포비어(adeфовir dipivoxil)는 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 효과적으로 바이러스 증식을 억제한다.⁹ 라미부딘 내성이 있는 만성 B형간염 환자를 대상으로 아데포비어만 투여한 군, 라미부딘만 투여한 군 및 라미부딘과 아데포비어를 병합한 군으로 나누어 항바이러스 약물 투여 1년 이후 혈청 내 HBV DNA 수치의 변화를 치료 전과 비교해 보았을 때 라미부딘 단독치료군에서는 치료 전후의 변화가 없었으나 아데포비어와 라미부딘 병합치료군 또는 아데포비어 단독치료군에서 혈청 HBV DNA가 감소함이 보고되었다.¹⁰⁻¹⁴ 초치료 환자에서 아데포비어 내성 변이종은 라미부딘 내성환자에 비하여 드물게 발생한다. 초치료 환자에서 아데포비어 투여 후 5년 뒤 약 28%에서 내성변이종이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 반면에 라미부딘 내성환자를 대상으로 한 연구에서는 아데포비어 투약 후 아데포비어 내성이 흔히 발생하는 것으로 보고되었다.¹⁶ 그러나 아데포비어를 추가한 환자에서는 아데포비어 내성의 발생이 드물다.¹⁰⁻¹² 그러므로 현재 라미부딘 내성 만성 B형간염의 치료에는 라미부딘과 아데포비어 병합요법이 표준치료로 권고되고 있다.⁴

국내에서는 경제적인 이유 등으로 여전히 라미부딘 내성 B형간염 환자에서 아데포비어 단독요법이 흔하게 시행되고 있다. 이 환자들은 아데포비어 내성의 고위험군이다. 이에 저자들은 라미부딘 내성이 발생한 만성 B형간염 환자에서 초기 아데포비어 단독투여 중 라미부딘의 추가투여가 HBV DNA 감소효과 및 바이러스 돌파 발생에 미치는 효과를 알기 위하여 아데포비어 단독 투여한 경우 및 라미부딘과 아데포비어를 초기부터 병합치료한 경우와 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2009년 4월까지 본원에서 라미부딘 내성 만성 B형간염으로 아데포비어를 12개월 이상 투여받은 99명의 환자를 대상으로 하였다. 혈청 HBV DNA는 B형간염 e 항원(hepatitis e antigen, HBeAg) 양성인 경우 100,000 copies/mL 이상, HBeAg 음성인 경우 10,000 copies/mL 이상이었으며 음주 및 약물 복용, C형간염 등은 제외하였다. 아데포비어 투여 방법에 따라 3군으로 분류하였다. 아데포비어 단독 투여군(1군)은 58명, 초기부터 라미부딘에 아데포비어를 병합투여한 군(2군)은 25명, 초기 아데포비어로 대체한 후 라미부딘을 추가한 환자군(3군)은 16명이었다. 아데포비어는 10 mg, 라미부딘은 100 mg을 1일 1회 경구 투여하였다. 남자와 여자는 각각 77명(77.8%), 22명(22.2%)이었고, 평균 연령은 45.28±8.3(평균±표준편차)세였다. HBeAg 양성인 환자가 64명(84.2%)이었고 간경변이 동반된 환자가 20명(26.3%)이었다. 모든 예에서 HBsAg이 1년 이상 양성이었으며, 간경변증의 진단은 간성 혼수, 식도 정맥류, 복수 중 1가지가 있거나 초음파 소견에서 조잡한 간실질 에코와 불규칙한 표면 또는 혈소판 10만/mm³ 이하인 경우로 정의하였다.

2. 방법

혈청학적 검사는 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), HBeAg, antibody to HBeAg (anti-HBe), HBV DNA를 아데포비어 투여 직전 및 투여 중 3개월 간격으로 측정하였다. 아데포비어 투여 전 YMDD 변이의 존재 여부를 측정하였다. 혈청 HBV DNA 정량은 2008년 12월 이전에는 b-DNA법(versant™ 3.0, Bayer Healthcare LLC Diagnostic Division, NY, USA)을 이용하였고 이후에는 real time polymerase chain reaction (PCR) 정량법을 이용한 COBAS TaqMan™ HBV test (Taqman test; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA)를 이용하였다. 아데포비어 단독 투여 후 라미부딘을 추가한 환자군은 real time PCR을 이용하였다. 라미부딘 내성 YMDD 변이종(rr180, rr204)은 restriction fragment mass polymorphism (RFMP)을 이용하여 측정하였다. RFMP는 변이종이 포함된 HBV DNA분절의 질량 분석에 의한 MALDI-TOF를 이용하였다.¹⁷ 바이러스 돌파현상은 초기 바이러스 반응을 보이고 HBV DNA 최저수준에 비하여 1 log₁₀copies/mL 이상 두 번 연속 증가된 경우로 정의하였다.

3. 통계

통계분석은 Windows용 SPSS 12.0판을 사용하였다. HBV DNA 값은 상용로그 값으로 전환하였다. 연속변수는 one-way

anova test를 이용하여 비교하였고, 범주형 자료는 Pearson 카이제곱 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. p 값은 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 치료 전 특성

총 99명 대상 환자의 아데포비어 투여 전 평균 HBV DNA는 7.49±0.97 log₁₀ copies/mL였고, ALT 평균값은 179.9±174.8 IU/L였다. 31명이 간경변증을 동반하고 있었다. 라미부딘 내성과 관련된 YMDD 돌연변이는 97명(98%)에서 확인되었으며, 돌연변이 유형은 각각 rtM204I 31명(31.3%), rtM204I+rtL180M 22명(22.2%), rtM204V+rtL180M 28명(28.3%), rtM204I+rtM204V+rtL180M 10명(10.1%)이었다(Table 1). 라미부딘 내성이 발생한 만성 B형 간염환자들 중에서 아데포비어를 단독으로 투여한 경우(1군)는 58명, 아데포비어를 초기부터 병합치료한 경우(2군)는 25명, 초기 아데포비어 단독치료 중 라미부딘을 추가한 경우(3군)는 16명이었다. 평균 아데포비어를 투여한 기간은 각각 42.05±8.99, 20.68±5.64, 31.87±10.51개월이었다. 3군에서 라미부딘을 추가한 평균기간은 13.1개월이었다. 평균 HBV DNA는 1군, 2군, 3군 각각 7.54±0.96, 7.57±0.67, 7.17±1.34 log₁₀ copies/mL였으며, 평균 ALT 값은 각각 208.96±182.93, 185.96±158.13, 349.12±499.68 IU/L이었다. 2, 3군 간에 혈청 HBV DNA, ALT/AST치에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 바이러스돌파의 발생

라미부딘 내성이 발생한 만성 B형간염 환자들 중에서 평균 42개월 동안 아데포비어를 단독으로 투여한 58명의 환자에서 바이러스돌파의 1년, 2년, 3년의 누적 발생률은 5.2%

Table 1. Baseline Characteristics of 99 Lamivudine-resistant Patients

Patient features	Patients (n=99)
Mean age, years (SD)	45.26 (±8.4)
Male, n (%)	77 (77.8)
HBeAg-positive, n (%)	77 (77.8)
HBV DNA , log ₁₀ copies/mL (SD)	7.49 (±0.97)
Mean ALT, IU/L (SD)	179.9 (±174.8)
Mean AST, IU/L (SD)	121.1 (±111.6)
Mean duration of ADV, months (SD)	35.01 (±12.45)
Liver cirrhosis, n (%)	31 (31.3)
YMDD mutation	
rtM204I, n (%)	22 (22.2)
rtM204I+rtL180M, n (%)	28 (28.3)
rtM204V+rtL180M, n (%)	37 (37.4)
rtM204I+rtM204V+rtL180M, n (%)	10 (10.1)
Wild type, n (%)	2 (2.0)

HBeAg, hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation; ADV, adefovir; rtM204I, Methionine to isoleucine at codon 204; rtM204V, Methionine to valine at codon 204; rtL180M, leucine to methionine at codon 180.

Table 2. Comparison of the Baseline Characteristics among 3 Groups

Patient features	Group 1 (n=58)	Group 2 (n=25)	Group 3 (n=16)	p-value	
				Group 1 vs. 2	Group 2 vs. 3
Mean age, years (SD)	43.84 (7.24)	48.84 (10.79)	44.81 (6.59)	0.033	0.278
Male, n (%)	47 (81)	20 (80)	10 (62.5)	1.000	0.287
HBeAg-positive, n (%)	46 (79.3)	19 (76)	12 (75)	0.737	1.000
HBV DNA, log ₁₀ copies/mL (SD)	7.54 (0.96)	7.57 (0.67)	7.17 (1.34)	0.99	0.414
Mean AST, IU/L (SD)	142.16 (121.43)	127.00 (95.47)	141.69 (127.95)	0.824	0.676
Mean ALT, IU/L (SD)	208.96 (182.93)	185.96 (158.13)	349.12 (499.68)	0.839	0.223
Mean duration of ADV, months (SD)	42.05 (8.99)	20.68 (5.64)	31.87 (10.51)	0.14	0.11
Liver cirrhosis, n (%)	16 (27.6)	11 (44)	4 (25)	0.143	0.218
YMDD mutation, n (%)					
rtM204I+rtL180M	18 (31)	6 (24)	4 (25)	0.504	0.793
rtM204V+rtL180M	21 (36.2)	13 (52)	3 (18.8)		
rtM204V/I+rtL180M	3 (5.2)	2 (8)	5 (31.3)		
Wild type	1 (1.7)	0 (0)	1 (6.3)		

HBV, hepatitis B virus; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBeAg, hepatitis B e antigen; rtM204I, Methionine to isoleucine at codon 204; rtM204V, Methionine to valine at codon 204; rtL180M, leucine to methionine at codon 180; IVR, initial virologic response.

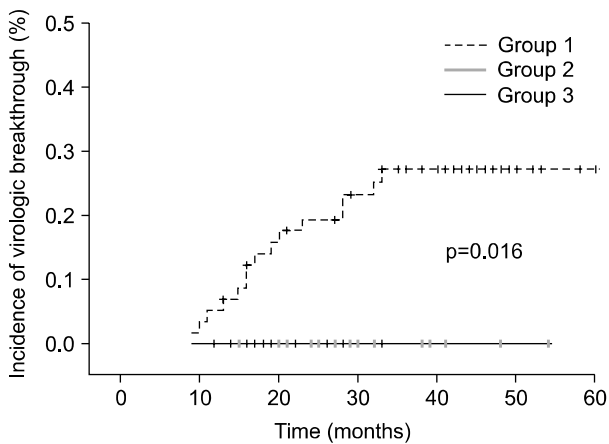


Fig. 1. Incidence of virological breakthrough in LAM-resistant patients according to the therapy. Group 1, ADV monotherapy; Group 2, add on ADV to LAM; Group 3, add on LAM to ADV monotherapy. ADV, adefovir; LAM, lamivudine.

Table 3. Virologic Breakthrough Rate according to the HBeAg Positivity

Virologic breakthrough, n (%)	HBeAg (+)	HBeAg (-)	Total	p-value
Within total	12/77 (15.6)	3/22 (13.6)	15/99 (15.2)	0.562
Within group 1*	12/46 (26.1)	3/12 (25.0)	15/58 (25.9)	0.627

Group 1, ADV monotherapy group.

* Group 2 & 3 had no virologic breakthrough patients.

(4명), 19% (11명), 25.9% (15명)이었다(Fig. 1). 반면에 아데포비어를 초기부터 병합치료한 25명의 환자에서 평균 20.6±5.6개월 치료기간 중 바이러스 돌파가 없었으며, 아데포비어를 단독 치료 중에 라미부딘을 추가한 16명의 환자에서도 평균 31.8±10.5개월의 치료기간 중 바이러스 돌파가 없었다(p=0.016) (Fig. 1). 아데포비어를 단독 투여한 기간은 평균 18.1개월이었다. 총 99명 중 HBeAg 양성 환자에서는 15.6% (12/77), HBeAg 음성 환자에서는 13.6% (3/22)에서 바이러스 돌파가 발생되었으며 두 군 간에 차이가 없었다(p=0.562). 1군의 58명을 대상으로 분석한 경우 HBeAg 양성 환자에서는 26.1% (12/46), HBeAg 음성 환자에서는 25.0% (3/12)로 바이러스 돌파 발생에 차이가 없었다(p=0.627) (Table 3).

3. 아데포비어 단독 치료 중 라미부딘을 추가한 군에서 혈청 HBV DNA의 변화

16명의 라미부딘 내성 B형간염 환자에서 초기 아데포비

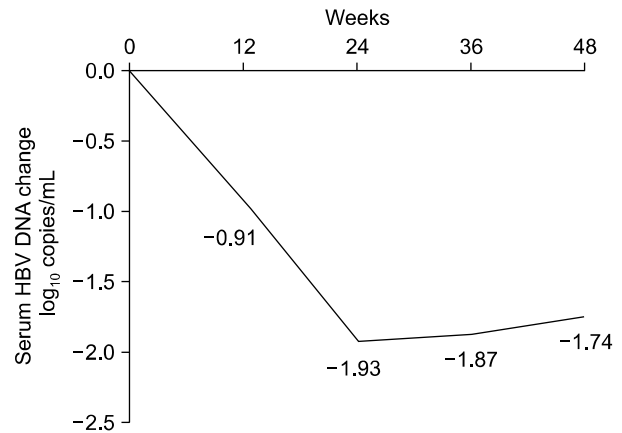


Fig. 2. Change of serum HBV DNA after add on LAM to ADV monotherapy. ADV, adefovir; LAM, lamivudine.

어를 단독으로 투여 중 라미부딘을 추가하기 전 평균 HBV DNA는 4.22 log₁₀ copies/mL였으며 라미부딘을 추가한 이후 3개월과 6개월에 각각 0.91, 1.93 log₁₀ copies/mL의 HBV DNA 양의 감소를 보였다. 그러나 6개월 이후에 추가감소가 없었다(Fig. 2). HBV DNA 양이 라미부딘 추가 3개월과 6개월 후 1 log₁₀ copies/mL 이상 감소한 경우는 각각 7예(43.8%)와 14예(87.5%)였다.

고 찰

라미부딘 내성 만성 B형간염에서 아데포비어 단독투여 시 아데포비어 내성이 흔하게 발생되고 라미부딘에 아데포비어를 추가하는 경우에는 아데포비어 내성이 드물게 발생되므로 아데포비어 추가요법이 표준치료로 인정되고 있다.¹⁰⁻¹⁴ 이번 연구에서도 58명의 라미부딘 내성 만성간염환자에서 아데포비어 단독치료 시 아데포비어 내성에 의한 바이러스 돌파의 3년 누적 발생률이 25%로 이전의 연구와 비슷한 결과를 보여 주었다. 반면에 아데포비어를 추가하여 치료한 25명의 환자에서는 평균 20.6개월 치료기간 중 바이러스 돌파를 관찰하지 못하였다. 145명의 라미부딘 내성 만성 간염에서 아데포비어 추가 치료시 평균 42개월 간 바이러스 돌파를 관찰하지 못하였다는 연구가 보고되었다.¹⁰⁻¹² 반면에 병합치료한 경우에 평균 15.5개월의 관찰기간 중 14%의 환자에서 바이러스 돌파가 관찰된 보고가 있었으며 또한 28개월 간의 관찰기간 중 1.5% 환자에서 바이러스 돌파를 보고한 연구가 있었다.^{13,14}

이러한 보고들은 라미부딘 내성 만성간염에서 아데포비어 추가치료는 바이러스 돌파의 발생을 예방하는 효과적인 치료법이지만 일부의 환자에서는 바이러스 돌파가 여전히 발생할 수 있음을 시사한다.

라미부딘 내성 만성 B형간염의 치료에 라미부딘과 아데포비어의 병합요법이 권장되고 있으나 경제적인 문제 등으로 아데포비어 단독요법을 시행하는 예가 있다. 이번 연구에서도 라미부딘 내성 환자의 구제요법으로 과거에 아데포비어 단독치료를 하다가 후속 연구에서 아데포비어 추가요법이 아데포비어 내성 억제에 효과가 있다는 연구가 보고된 후 라미부딘을 추가한 환자를 대상으로 하였다. 이번 연구에서는 아데포비어 단독요법 후 라미부딘 추가 시 아데포비어 내성 발생에 미치는 영향을 연구하였다. 16명의 환자에서 평균 18.1개월 간 아데포비어를 단독치료 후 라미부딘을 추가하고 평균 13.1개월 관찰기간 중 바이러스 돌파를 관찰하지 못하였다. 아데포비어 단독치료 후 수개월에 라미부딘을 추가한 이전 연구에서는 평균 30개월 관찰기간 동안 26예 중 3예(11.5%)에서 아데포비어 내성 변이종을 관찰하였다.¹⁸ 이러한 관찰은 라미부딘 내성 발생초기에 아데포비어 단독치료를 한 경우 이후에 라미부딘을 추가하더라도 아데포비어 내성발생을 효과적으로 억제할 수 있음을 시사하는 것으로 생각되었다. 라미부딘을 추가하는 경우 아데포비어와 라미부딘은 교차내성이 없고 서로간에 항바이러스 효과가 있으므로 아데포비어 내성의 발생을 억제할 것으로 생각된다. 이번 연구는 후향 연구이므로 제한점이 있다. 라미부딘 추가군은 아데포비어 단독치료 기간에 바이러스 돌파가 없는 환자이므로 아데포비어 내성이 덜 생길 환자가 포함될 가능성을 생각할 수 있다. 그러나 치료 전 특성에 두 군간에 차이가 없었다. 연구대상이 비교적 소규모이며 관찰기간이 짧아 향후 많은 환자를 대상으로 추가연구가 필요하다.

항바이러스 약제 투여기간 중 바이러스 증식 억제 정도가 억제내성 변이종의 출현과 관계가 있다. Locamini 등¹⁹은 만성 B형간염 환자에서 아데포비어 투여 후 1년에 HBV DNA가 3 log₁₀ copies/mL 미만인 경우에는 144주에 4%에서만 아데포비어 내성이 발생하였지만 3-6 log₁₀ copies/mL에서는 26%, 6 log₁₀ copies/mL 이상에서는 67%에서 발생되어 아데포비어 투여 후 1년에 HBV DNA 억제 정도가 아데포비어 내성의 발생을 예측하는 중요한 인자로 보고하였다. 다른 연구에서는 아데포비어 치료 6개월째 HBV DNA 치가 3 log₁₀ copies/mL 미만인 경우에는 아데포비어 내성의 발생이 드물다고 보고하였다.²⁰ 그러므로 라미부딘 내성 만성간염에서 아데포비어 추가요법이 권장되지만 아데포비어 단독치료 시 바이러스 반응이 양호한 경우에는 선별적으로 아데포비어 단독치료를 유지할 수 있을 것으로 생각되었다.

이전 연구에서는 라미부딘 내성환자에서 아데포비어와 라미부딘 병합요법군이 아데포비어 단독군에 비하여 항바이러스 반응에 차이가 없음을 관찰하였다.^{4,6} 이번 연구에서는 16명의 환자에서 라미부딘 추가 전 평균 HBV DNA 치는 4.2 log₁₀ copies/mL이었으며 추가 후 3개월과 6개월 후에

각각 0.9, 1.9 log₁₀ copies/mL의 감소가 관찰되어 라미부딘 추가 시 항바이러스 반응이 호전됨을 관찰하였다.

라미부딘 내성 만성 B형간염에서 아데포비어 단독투여기간 중 YMDD 변이종이 YMDD 야생종으로 전환된 후 아데포비어 내성이 발생됨이 보고되었다.²¹ 라미부딘 내성환자에서 아데포비어를 추가한 경우에는 모든 예에서 YMDD 변이종이 지속적으로 검출된다고 한다.²² 그러므로 라미부딘의 투여는 YMDD 변이종을 계속 선택하여 YMDD 야생종으로의 전환을 억제하여 아데포비어 내성의 발생을 억제하는데 기여할 가능성이 있지만 이를 확인하기 위하여 추가연구가 필요하다. 라미부딘과 아데포비어의 병합요법에도 많은 예에서 HBV DNA가 지속적으로 검출되므로 라미부딘 내성바이러스에 더욱 강력한 항바이러스 약제의 추가가 필요하다.

결론으로 라미부딘 내성 만성 간염의 구원치료로 아데포비어 단독치료를 시행한 환자에서 이후에 라미부딘의 추가는 아데포비어 내성발생을 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 생각되었다.

요 약

목적: 라미부딘 내성 B형간염 환자에서 라미부딘과 아데포비어 병합요법이 표준치료로서 권장되고 있다. 그러나 여전히 국내에서 환자의 경제적인 이유 등으로 아데포비어 단독요법이 사용되고 있다. 이번 연구에서는 라미부딘 내성이 발생한 만성 B형간염 환자에서 초기 아데포비어 단독투여 후 라미부딘의 추가투여가 HBV DNA 감소 및 바이러스 돌파 발생에 미치는 효과를 알기 위하여 아데포비어 단독 투여한 경우 및 라미부딘과 아데포비어를 초기부터 병합치료한 경우와 비교하였다. **대상 및 방법:** 2004년 1월부터 2009년 4월까지 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어를 12개월 이상 투여받은 99명의 환자를 대상으로 하였다. 아데포비어 투여 방법에 따라 3군으로 분류하였다. 아데포비어 단독투여군(1군)은 58명, 초기부터 라미부딘에 아데포비어를 병합투여한 군(2군)은 25명, 초기 아데포비어로 대체한 후 라미부딘을 추가한 환자군(3군)은 16명이었다. 아데포비어는 10 mg, 라미부딘은 100 mg을 1일 1회 경구투여하였다. 혈청학 검사는 아데포비어 투여 직전 및 투여 중 3개월 간격으로 측정하였다. HBV DNA는 b-DNA법 및 real time PCR 정량법을 이용한 COBAS TaqMan™ HBV test를 이용하였고 YMDD 변이종은 RFMP법을 이용하였다. **결과:** 라미부딘 내성이 발생한 만성 B형간염 환자들 중에서 평균 42개월 동안 아데포비어를 단독으로 투여한 58명의 환자에서 바이러스돌파의 1년, 2년, 3년의 누적 발생률은 5.2% (4명), 19% (11명), 25.9% (15명)이었다. 반면에 아데포비어를 초기부터

병합치료한 25명의 환자에서 평균 20.6±5.6개월 치료기간 중 바이러스 돌파가 없었으며 아데포비어를 단독 치료 후 라미부딘을 추가한 16명의 환자에서도 평균 31.8±10.5개월의 치료기간 중 바이러스 돌파가 없었다. 16명의 라미부딘 내성 B형간염 환자에서 초기 아데포비어를 단독으로 투여 후 라미부딘을 추가하기 전 평균 HBV DNA는 4.22 log₁₀copies/mL였으며 라미부딘을 추가한 이후 3개월과 6개월에 각각 0.91, 1.93 log₁₀copies/mL의 HBV DNA 양의 감소를 보였다. **결론:** 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 구원치료로 아데포비어 단독치료를 시행한 환자에서 이후에 라미부딘의 추가는 아데포비어 내성발생의 억제에 있어 내성발생 초기부터 라미부딘과 병합치료를 시행한 환자과 비슷한 효과를 보였다.

색인단어: 라미부딘, 약제 내성, 아데포비어, 만성 B형간염

참고문헌

1. Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989;9:240-248.
2. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833-1838.
3. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
5. 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.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
7. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851.
8. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282.
9. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
10. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
11. Pellicelli AM, Barbaro G, Francavilla R, et al. Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: a retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study. *Clin Ther* 2008;30:317-323.
12. Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Factors associated with the virological response of lamivudine-resistant hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine. *J Gastroenterol* 2007;42:368-374.
13. Fung J, Lai CL, Yuen JC, et al. Adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy with lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in an Asian population. *Antivir Ther* 2007;12:41-46.
14. Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol* 2008;48:923-931.
15. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *Hepatology* 2005;42(suppl 1):755A.
16. 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.
17. Hong SP, Kim NK, Hwang SG, et al. Detection of hepatitis B virus YMDD variants using mass spectrometric analysis of oligonucleotide fragments. *J Hepatol* 2004;40:837-844.
18. Buti M, Elefsiniotis I, Jardi R, et al. Viral genotype and baseline load predict the response to adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2007;47:366-372.
19. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):17.
20. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat* 2009;16:113-120.

21. Kwon HC, Cheong JY, Cho SW, et al. Emergence of adefovir-resistant mutants after reversion to YMDD wild-type in lamivudine-resistant patients receiving adefovir monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:49-54.
 22. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.
-