아데포비어 구조요법을 받은 라미부딘 내성 만성 B형 간염 환자에서 간세포암종 발생 빈도

순천향대학교 의과대학 천안병원 내과

김지현 · 이세환 · 최강혁 · 이윤나 · 정승원 · 김상균 · 장재영 · 김영석 · 김홍수 · 김부성

Occurrence Rates of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Adefovir-rescue Therapy for Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B

Jihyun Kim, Sae Hwan Lee, Kanghyug Choi, Yun Nah Lee, Soung Won Jeong, Sang Gyune Kim, Jae Young Jang, Young Seok Kim, Hong Soo Kim, Boo Sung Kim

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Background/Aims: Suboptimal virological response to adefovir (ADV) rescue therapy was commonly experienced in patient with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. The aim of this study is to compare occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) of patients with adefovir rescue therapy to naïve patients with entecavir.

Methods: Electronic medical records of 156 patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B who treated with ADV and of 186 naïve-patients who received entecavir 0.5 mg, as control group, were reviewed retrospectively. Study subjects were matched using estimated propensity score and 107 matched subjects in each group were analyzed. Cumulative occurrence of HCC was evaluated during antiviral therapy and the association between clinical variables and development of HCC were analyzed using Kaplan-Meier curve and risk factor for HCC was evaluated with Cox-proportional hazard model.

Results: Age, gender, Child-Pugh score, underlying cirrhosis, HBeAg, and HBV DNA level were not different in both groups, except treatment duration with ADV or entecavir (mean 52.6 ± 17.5 vs 46.7 ± 11.4 months, $P=0.004$). Cumulative virological response rates were 16% and 42% in patient with ADV rescue therapy and 68% and 85% in naïve-patients received entecavir at 1 and 3 years ($P<0.001$), respectively. HCC were diagnosed in 6 of 107 patients with lamivudine-resistance and 9 of 107 naïve-patients during follow-period and cumulative occurrence rates of HCC was not different between both group ($P=0.308$). Cumulative occurrence rates of HCC in total 214 subjects were 2.3%, 4.8%, and 9.6% at 1, 3, and 5 years, respectively. Age, underlying cirrhosis, and baseline HBV DNA level were associated with the occurrence of HCC, however gender, HBeAg status, ADV rescue therapy, and cumulative virological response were not correlated in univariate analysis. In multivariate analysis, age ($P=0.008$) and underlying cirrhosis ($P=0.002$) were independent risk factors for occurrence of HCC.

Received Aug. 31, 2013

Revised Sep. 14, 2013

Accepted Sep. 15, 2013

Corresponding author: Sae Hwan Lee

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University
Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31
Soonchunhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea
Tel. +82-41-570-3692, Fax. +82-41-574-5762
E-mail: stevesh@sch.ac.kr

Conclusions: Long-term ADV rescue therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B did not increase the occurrence rates of HCC. (*Journal of The Korean Liver Cancer Study Group 2013;13:130-135*)

Keywords: Lamivudine-resistance; virological response; HCC occurrence

서론

우리나라에서 만성 B형 간염은 간세포암종 발생 원인의 78%를 차지하고 있으며 이러한 간세포암종의 5년 생존율은 26.7%로 불량한 예후를 보이고 있다.^{1,2} 만성 B형 간염 환자에서 혈청 바이러스 DNA의 지속된 상승은 진행성 간경변과 간세포암종의 발생 빈도를 증가시킨다.^{3,4} 만성 B형 간염의 치료 목표는 바이러스 증식을 억제하여 염증 완화, 섬유화를 방지하여 치명적인 합병증으로의 진행을 막는 것이다. 현재 여러 가지의 경구 항바이러스제들과 펩티드 인터페론 알파가 만성 B형 간염 치료를 위해 사용되고 있고 이를 통해 간경변증 혹은 간세포암종 발생과 생존율에 영향을 미칠 수 있을지에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.⁵

최근 Hosaka 등⁶에 의하면 장기간 엔테카비어로 치료를 받은 만성 B형 간염 환자와 치료를 받지 않은 환자군을 비교했을 때 간세포암종 발생률이 유의하게 낮아짐을 보고하였으며 이는 장기간 바이러스 반응이 유지되기 때문인 것으로 판단된다. 라미부딘은 B형 간염 바이러스 증식 억제를 위해 처음 도입된 항바이러스제로 장기간 사용 시 간세포암종의 발생 빈도를 낮춘다는 보고가 있지만 동시에 약제 내성 바이러스의 출현으로 인한 바이러스 돌파가 매우 흔하고 이로 인하여 간세포암종 및 치명적 합병증 발생을 억제하는 효과가 감소한다는 보고도 있다.^{5,7} 우리나라의 실정은 과거 라미부딘으로 초치료를 시작한 환자들이 축적되어 있는 상태이고 라미부딘의 약제 내성 발생률이 높음으로 인해 아데포비어 구제요법을 받고 있는 환자들이 많다. 그러나 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 구제요법을 장기간 지속하여도 완전 바이러스 반응을 얻는 빈도는 다른 약제들에 비해 매우 떨어지며 이러한 부분 반응이 지속될 경우 치명적 합병증의 발생 빈도에 대해서는 알려진 것이 매우 적다.^{8,9} 이에 저자들은 라미부딘 약제 내성으

로 장기간 아데포비어 구제요법을 지속한 환자들에서의 간세포암종의 발생 빈도와 엔테카비어로 초치료를 시작한 환자들의 간세포암종 발생 빈도를 후향적으로 비교 분석해보았다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2007년 7월부터 2012년 6월까지 순천향대학교 천안 병원을 방문하였던 만성 B형 간염 환자들을 중에서 라미부딘 복용 중 약제 내성과 바이러스 돌파 현상이 확인되어 12개월 이상 아데포비어 구제요법을 시행한 환자 168명과 엔테카비어 0.5 mg을 초치료로 사용한 186명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이 중 아데포비어 구제요법 중 아데포비어 내성이 발생한 12명을 제외한 156명을 분석하였으며 엔테카비어 초치료를 받은 환자에서는 약제 내성이 발생하지 않아 186명 모두를 분석하였다.

2. 연구방법 및 정의

두 군 간의 간세포암종의 위험인자를 통제하기 위해 나이, 성별, 간경변증 동반 유무, 기저 HBV DNA 수준, Child-Pugh score를 변수로 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 이를 통하여 estimated propensity score를 구하였고 수작업으로 아데포비어 구제요법을 받은 군과 엔테카비어로 초치료를 받은 군에 각각 107명의 환자, 총 214명의 환자를 선별하여 분석하였다. 1차 목적은 각 군에서 누적 간세포암종 발생으로 하였다.

라미부딘 내성 만성 B형 간염 환자는 바이러스 돌파 현상(HBV DNA 1 log₁₀ 이상의 상승)과 함께 내성검사에서 유전적 내성이 확인된 것으로 정의하였다. 간경변

증의 정의는 영상의학적 소견(비장비대)와 함께 혈소판 감소증이 동반된 경우나 복수, 위식도정맥류와 같은 문맥 고혈압의 증거가 하나라도 있을 때로 정하였다.¹⁰ 바이러스 반응은 혈청 HBV DNA 수치가 20 IU/mL 미만인 경우로 정의하였다. 간세포암종의 진단 및 병기 설정은 2009년 제정된 대한간암연구학회의 간세포암종 진료 가이드라인을 따랐다.¹¹

3. 통계처리

시간에 따른 간세포암종의 발생률과 각 군 간의 차이를 비교하기 위해서 Kaplan-Meier curve 및 log rank test를 이용하여 계산하였고 간세포암종 발생의 위험인자를 확인하기 위해서 Cox-proportional hazard model를 이용하였다. 유의수준 0.05 이하에서 가설검정을 실시하였으며 모든 통계 분석은 SPSS 14.0 통계 소프트웨어를 이용해 수행하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 치료 전 특성

라미부딘 약제 내성으로 아데포비어 구제요법을 받은 환자 107명과 엔테카비어 초치료를 받는 107명의 환자를 두 군으로 나누어 각 군의 특성을 비교하였다(Table 1). 214명의 평균 연령은 45.9세였으며 남자가 68%로 더 많은 비율을 차지했다. 평균 치료 기간은 49.8개월이었고 간경변증 환자는 57명이었다. 치료 전 기저 HBV DNA 수치는 $6.2 \pm 1.45 \log_{10}$ IU/mL였으며 170명에서 HBeAg 양성 소견을 보였다. 두 군 간에 특성을 비교

했을 때 치료기간이 아데포비어 구제요법을 받은 환자에서 엔테카비어 초치료 군에 비해 더 길었으며(52.8 ± 17.4 vs. 46.7 ± 11.4 , $P < 0.001$) 이 외에 나이, 성별, 간경변증 빈도, 기저 HBV DNA 수치, HBeAg 양성률은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 아데포비어 구제요법을 받은 환자 중 76명은 아데포비어-라미부딘 병합투여를 받았다.

2. 간세포암종 발생률

전체 214명 중 15명에서 간세포암종이 발생하였고 발생까지의 기간은 중앙값으로 48 (7-78) 개월이었다(Fig. 1). 15명 환자의 간세포암종의 특징을 분석하였으며 종양의 크기는 중앙값으로 1.8 (0.5-5) cm이었으며 10명의 환자는 단일 종양으로 발견되었다. 5명의 환자에서 치료 시작 후 12개월 이내에 간세포암종을 진단받았지만

Figure 1. Kaplan-Meier curve reveals the cumulative occurrence of hepatocellular carcinoma during 5 years.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	Total (n=214)	LAM-resistant (n=107)	ETV (n=107)	P-value
Age (yr)	45.91±11.1	46.8±9.9	44.9±12.1	0.066
Male	145 (68%)	76 (71%)	69 (65%)	0.305
Treatment duration (mon)	49.8±14.9	52.8±17.4	46.7±11.4	<0.001
Cirrhosis	57 (27%)	28(26%)	29 (27%)	0.877
HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	6.2±1.45	6.1±1.32	6.4±1.57	0.133
HBeAg positivity	170 (79%)	89 (83%)	81 (76%)	0.17

LAM, lamivudine; ETV, entecavir.

5명 모두 치료 전 전산화단층촬영에서 간세포암종의 증거는 보이지 않았다. 12개월, 36개월, 60개월째 누적 간세포암종 발생률은 각각 아데포비어 구제요법을 받은 군에서는 2명(1.9%), 3명(3.8%), 5명(6.2%)이었고 엔테카비어 초치료 군에서는 3명(2.8%), 6명(5.7%), 9명(14.8%)이었고, 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Fig. 2).

3. 임상변수와 간세포암종 발생률의 관계

누적 바이러스 반응은 아데포비어 구제요법군에서 1년, 3년째 누적 바이러스 반응률이 17명(16%), 72명(68%)으로 확인되었고 엔테카비어 초치료군에서는 71

명(42%), 85(85%)명으로 엔테카비어 초치료 군에서 유의하게 높은 바이러스 반응을 보였다($P < 0.001$). 전체 214명의 환자들의 바이러스 반응에 따른 누적 간세포암종 발생률은 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P = 0.351$). 그러나 기저 간경변증 유무에 따른 간세포암종 발생률을 비교하였을 때 간경변증이 있던 군에서 간세포암종 발생률이 유의하게 높았다(Fig. 3).

4. 간세포암종 발생의 위험인자

단변량 분석을 통한 위험인자 분석에서 나이, 간경변증 동반 여부, 기저 HBV DNA 수준이 유의한 위험인자로

Figure 2. Comparison of cumulative incidence rates of HCC between the adefovir rescue therapy group and entecavir group during 5 years (solid line, entecavir; dot line, adefovir rescue).

Figure 3. Comparison of cumulative incidence rates of HCC with and without cirrhosis at the baseline (solid line, cirrhosis; dot line, chronic hepatitis).

Table 2. Independent risk factors influencing the development of hepatocellular carcinoma

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age (>50 yr)	23.57 (3.09-178.9)	0.002	16.02 (2.06-124.1)	0.008
Gender (male)	0.64 (0.22-1.82)	0.408		
Cirrhosis (yes)	42.23 (5.53-321.2)	<0.001	25.44 (3.29-195.9)	0.002
HBsAg (positive)	0.87 (0.24-3.12)	0.839		
HBV-DNA (> 6 log ₁₀ IU/mL)	0.25 (0.08-0.81)	0.02	0.33 (0.11-1.08)	0.067
ADV rescue therapy	0.58 (0.21-1.65)	0.314		
Cumulative VR (yes)	0.61 (0.21-1.72)	0.356	0.44 (0.15-1.27)	0.132

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; ADV, adefovir; VR, Virological response.

확인되었으나 다변량 분석에서는 나이, 간경변증 동반 여부만이 의미 있는 위험인자로 확인되었다(Table 2).

고 찰

최근 만성 B형 간염 치료를 위해 엔테카비어 및 테노포비어와 같이 강력하면서도 장기간 치료 중에도 약제 내성 바이러스 출현율이 현격하게 낮은 새로운 경구 항바이러스제들이 개발이 되었고 현재 여러 지역의 가이드라인에서 이들을 초치료로 사용할 것을 권고하고 있다. 하지만 만성 B형 간염의 만연지대인 우리나라에서는 약 15년 전 라미부딘이 도입된 후 많은 환자들에게 사용해왔고 우수한 안전성을 바탕으로 좋은 임상 결과를 얻었으나 장기간 치료에 따른 약제 내성 발생으로 인해 아데포비어 구제요법을 받는 환자들이 다수 누적되어 있다. 라미부딘도 간세포암종 발생률을 낮추는 것으로 보고되고 있지만 약제 내성이 발생했을 때 그 효과는 감소한다고 알려져 있어 간세포암종 발생에 대한 정기적인 선별 검사를 권하고 있다.^{12,13} 라미부딘 내성 환자에서 아데포비어 구제요법 시 간세포암종 발생률을 보고마다 차이가 있으나 3년째 1.49%, 5년째 7.3%에서 발생했다는 연구 결과가 있다.¹⁴

이번 연구에서는 바이러스 반응의 획득이 제한적인 아데포비어 구제요법을 받은 환자의 간세포암종 발생 빈도를 바이러스 반응이 좋은 엔테카비어 초치료 환자에서의 간세포암종 발생 빈도와 후향적인 비교를 통하여 분석을 시도하였다. 엔테카비어가 라미부딘과 아데포비어에 비해 바이러스 억제 효과가 더 우월한 것이 이미 밝혀진 바 있었고 이번 연구에서도 마찬가지로 엔테카비어 초치료군에서 월등히 높은 바이러스 반응을 보였다. 그러나 장기적인 간세포암종 발생률을 비교해 보았을 때 흥미롭게도 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다. 아데포비어 구제요법군에서는 107명 중 6명, 엔테카비어 초치료군에서 107명 중 9명으로 바이러스 반응이 우월한 엔테카비어 초치료군에서 오히려 간세포암종이 더 많이 발생하였다. Shin 등¹⁵은 만성 B형 간염 환자에서 진행성 간세포암종이 발생했을 때 라미부딘과 엔테카비어의 임상경과를 비교하였으며 두 군 간에

생존율의 차이를 보이지 않았음을 보고하였다. 이전까지 아데포비어 구제요법의 단기 예후를 보고한 연구는 있었으나 이번 연구와 같이 장기 추적관찰을 통한 비교한 연구는 이전까지는 보고된 것이 없었다는 점에서 이 연구의 결과가 의미가 있을 것으로 생각된다.

그러나 이번 연구에서 라미부딘 내성으로 아데포비어 구제요법을 받으며 그 바이러스 반응이 불충분하다고 해도 장기적으로 간세포암종 발생률이 더 높지 않았다는 결과의 해석에는 주의가 필요하다. 그 이유로 후향적 분석이며 간세포암종 위험인자에 해당하는 변수를 통제하기 위해 통계적인 방법을 동원하였으나 전체 환자의 수가 적은 것은 이번 연구의 한계이다. 또한 엔테카비어 초치료 환자들에서 간세포암종의 발생률이 높은데 최근의 보험기준의 변화로 인해 라미부딘 초치료 시보다 상대적으로 더 많은 간경변증 환자들이 본 연구의 분석 시 변수 통제 전에 포함된 것이 엔테카비어 초치료 환자들에서의 간세포암종 발생이 높음을 설명할 수 있을 것으로 추측할 수 있다. 이는 이번 연구의 간세포암종 위험인자 분석에서 간경변증이 독립적인 위험인자임을 고려한다면 타당한 이유가 될 수 있을 것으로 판단된다.

간세포암종 발생과 관련된 인자로 그동안 알려진 것으로는 고령, 남성, 간경변증 동반 여부, 알코올 섭취력, AST, HBeAg 그리고 genotype C 등이 있다.¹⁶⁻¹⁸ 이번 연구에서는 나이와 간경변증 동반 여부가 간세포암종 발생에 영향을 미치는 독립인자로 나타났고 성별, 기저 바이러스 수준, 바이러스 반응은 유의한 영향을 미치지 못한 것으로 나타났다. 특히 15명의 간세포암종 발생 환자 중 14명에서 간경변증이 동반되었던 점은 항바이러스 치료로 바이러스 증식을 억제하더라도 또 다른 간세포암종 발생경로인 간실질의 섬유화가 진행된 경우에는 간세포암종 발생 억제에 한계가 있을 수 있다는 점을 시사한다.

이번 연구의 제한점으로는 앞서 밝힌 바와 같이 연구에 포함된 전체 환자 수가 적으며 특히 간세포암종으로 진단받은 환자의 수가 적다는 것이다. 둘째, 이 연구는 통계처리를 거친 후 후향적으로 분석을 하였다는 것과 더불어 알코올 섭취력과 가족력 등 기존에 알려진 여러 간세포암종 위험 인자들에 대한 조사가 불가능하였다

는 점이다.

최근 엔테카비어의 장기적 효과에 대한 보고가 발표되기 시작하였고 아직까지 단기간 효과 비교 외에는 다른 약제와 장기적인 효과에 대해서 비교한 연구는 아직 없는 상태이다. 엔테카비어 초치료가 우수한 바이러스 반응을 유도하지만 간경변증이 동반된 경우 그 장기간의 효과 즉 간세포암종 발생의 억제가 바이러스 반응이 불충분한 아데포비어 구제요법 환자와 비교하여 크게 낮지 않다는 점도 이 연구에서 주목할 점이다.

결론적으로 라미부딘 내성으로 아데포비어 구제요법을 받은 환자에서 간세포암종의 발생은 바이러스 반응이 좋은 엔테카비어 초치료 환자에 비해서 높지 않으며 간경변증의 동반 유무가 간세포암종의 주요한 위험인자로 도출되었다.

중심 단어: 라미부딘, 약제내성, 바이러스 반응, 간세포암종

Conflicts of interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Cheon JH, Park JW, Park KW, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience Korean J Hepatol 2004;10:288-297.
2. Cheong JY. Management of chronic hepatitis B in treatment-naïve patients. Korean J Gastroenterol 2008;51:338-345.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-686.
5. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. Antivir Ther 2007;12:1295-1303.
6. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013;58:98-107.
7. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Lamivudine Study Group, Italy. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. Hepatology 2004;40:883-891.
8. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil. Intervirology 2008;51:385-393.
9. Elefsiniotis I, Buti M, Jardi R, Vezali E, Esteban R. Clinical outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis under adefovir salvage treatment. Importance of HCC surveillance. Eur J Intern Med 2009;20:478-481.
10. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. Dig Dis Sci 2007;52:1535-1539.
11. Park JW. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. Korean J Hepatol 2009;15:391-423.
12. Tziomalos K. Effect of antiviral treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. World J Hepatol 2010;2:91-93.
13. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521-1531.
14. Eun JR, Lee HJ, Lee SH, et al. The effect of lamivudine and adefovir dipivoxil on preventing hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related liver cirrhosis. Hepatology 2007;46:664A-665A.
15. Shin HS, Kim SU, Park JY, et al. Antiviral efficacy of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related advanced hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2012;17:1528-1534.
16. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. J Hepatol 1998;28:930-938.
17. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2000;118:554-559.
18. Yokosuka O, Takaguchi K., Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2010;52:791-799.