

라미부딘 치료 후 클레부딘으로 전환한 만성 B형간염 환자에서 발생된 클레부딘 내성 1예: 연관 염기서열 분석

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실

고경현 · 강창준 · 김동훈 · 최용원 · 김무정 · 정재연 · 조성원

Development of Clevudine Resistance after Switching from Lamivudine in a Patient with Chronic Hepatitis B

Kyung Hyun Koh, M.D., Chang Joon Kang, M.D., Dong Hoon Kim, M.D., Yong Won Choi,
M.D., Moo Jung Kim, M.D., Jae Youn Cheong, M.D., and Sung Won Cho, M.D.

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

Clevudine is a nucleoside analog of the unnatural β -L configuration which has potent antiviral activity against hepatitis B virus (HBV). Clevudine is expected to have similar pattern of resistance profile as lamivudine. However, there was no report on the mutation associated with clevudine resistance in patients with chronic hepatitis B. We report a case of young male patient with chronic hepatitis B who presented with clevudine resistance. The patient had received lamivudine therapy for 5 months with reduced serum HBV DNA levels. Then, lamivudine was switched to clevudine monotherapy. After the 6 months of clevudine therapy, the patient developed virologic breakthrough ($>1.0 \times 10^8$ copies/mL) as well as biochemical breakthrough, which was associated with the presence of rtM204I plus rtL80I mutant. After switching from clevudine to adefovir, the viral load decreased with biochemical improvement. (Korean J Gastroenterol 2008;52:325-328)

Key Words: Chronic hepatitis B; Clevudine; Resistance

서 론

경구용 뉴클레오티(시)드 유사체는 B형간염 바이러스(hepatitis B virus; HBV) DNA 증합효소와 경쟁적으로 작용함으로써 바이러스 증식을 억제하여 만성 B형간염의 치료제로 이용되고 있다.¹ 뉴클레오티(시)드 유사체는 L-뉴클레오시드와 D-뉴클레오시(티)드로 분류된다. D-뉴클레오티(시)드와 비교하여 L-뉴클레오시드를 장기간 투여할 때 내성 바이러스의 출현이 흔하다. L-뉴클레오시드 계열에는 라미부딘,

텔레비부딘, 엠트리시타빈, 클레부딘(Clevudine)이 있다. 내성 바이러스의 출현은 라미부딘 장기 투여 시 가장 흔하며 1년 사용 후 16-32%, 4년 사용 후 71%까지 보고되어 있다.² 가장 흔한 변이는 rtM204V/I와 rtL180M이며 이외에 rtV173L, rtL80V/I의 변이가 관찰된다.¹ 텔레비부딘 내성 출현은 1년 투여 후 HBeAg 양성 간염에서 5.0%, HBeAg 음성 간염에서 2.3%로 보고되어 있으며 내성을 유발시키는 주된 변이는 rtM204I로 보고되어 있다.³

클레부딘은 unnatural β -L configuration의 뉴클레오시드

접수: 2008년 6월 16일, 승인: 2008년 8월 30일
연락처: 조성원, 442-821, 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소화기내과학교실
Tel: (031) 219-5106, Fax: (031) 219-5999
E-mail: sung_woncho@hotmail.com

* 본 연구는 보건 복지 가족부 보건 의료 기술 진흥 사업의 연구비 지원에 의하여 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-
821, Korea
Tel: +82-31-219-5106, Fax: +82-31-219-5999
E-mail: sung_woncho@hotmail.com

유사체로 B형간염 바이러스에 대한 강력한 항바이러스 효과가 있다.⁴ 클레부딘은 L-뉴클레오시드에 속하며 라미부딘과 유사한 양상의 내성이 발생할 것으로 예측되나,¹ 아직 임상에서 클레부딘의 내성에 대한 보고가 없다. 이에 저자들은 클레부딘을 투여 중 바이러스 돌파가 발생한 1예의 만성 B형간염 환자에서 클레부딘 내성에 관련된 변이를 파악하기 위하여 HBV 중합효소유전자의 염기서열을 분석하여 보고하는 바이다.

증 례

30세 HBeAg 양성 만성 B형간염 남자 환자로 개인의원에서 라미부딘 투여하다가 클레부딘으로 대체 투여 중 바이러스 돌파와 간효소 수치 상승으로 본원으로 전원되었다. 과거력에서 수직감염에 의한 만성 B형간염이 있었으며 2년 전 당뇨를 진단받았다. 가족력에서 어머니와 형이 만성 B형간염 환자였으며 사회력에서 주 1회에 소주 한 병 정도의 음주력이 있었다. 내원 당시 환자의 전신상태는 양호하였고 의식은 명료하였으며, 약간의 피로감 외에 특이 호소는 없었다. 환자는 2006년 10월부터 라미부딘을 복용하였고, 라미부딘 투여 전 말초혈액검사는 백혈구 5,800/mm³, 혈색소 16.2 g/dL, 헤마토크리트 49.1%, 혈소판 180,000/mm³이었다. 생화학검사에서 총 단백 6.4 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, ALT/AST 80/39 U/L이었고, bDNA법으로 측정된 혈청 HBV DNA는 >1.0×10⁸ copies/mL였다. 라미부딘 투여 5개월에 ALT/AST 38/34 U/L, HBV DNA 3.5×10⁷ copies/mL로 호전되었으나 바이러스 감소가 충분치 않아 2007년 5월부터 클레부딘으로 대체하여 투여하였다. 클레부딘 투여 4개월에 ALT/AST 32/27 U/L, HBV DNA 1.6×10⁷

copies/mL로 안정된 상태였으며, 클레부딘 투여 6개월에 ALT/AST 470/333 U/L로 증가하였고, HBV DNA는 1.0×10⁸ copies/mL 이상으로 증가하여 본원으로 전원되었다. 본원으로 전원 후 시행한 말초혈액검사는 백혈구 8,500/mm³, 혈색소 17.8 g/dL, 헤마토크리트 50.6%, 혈소판 167,000/mm³이었고, 생화학검사에서 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.6 mg/dL, ALT/AST 97/139 U/L이었으며, HBV DNA는 >1.0×10⁸ copies/ml였다(Fig. 1). HBV 중합효소의 염기서열을 알기 위하여 DNA sequencing을 시행하였으며 rtM204 부위에 Ile치환(rtM204I)과 rtL80에 Ile치환(rtL80I)이 관찰되었다(Fig. 2, Table 1). 아테포비어로 대체한 후 1개월

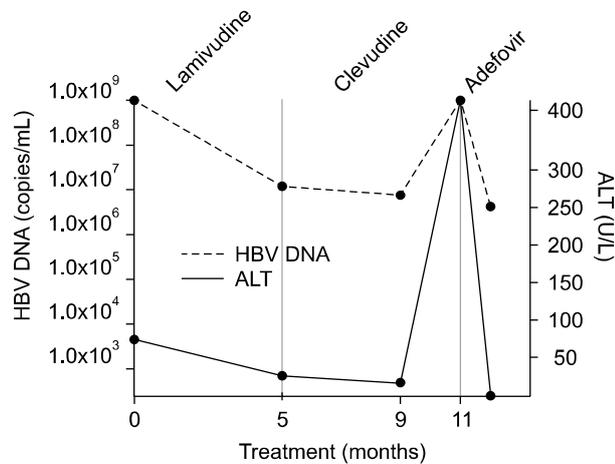


Fig. 1. Virologic and biochemical course during antiviral therapy. Virologic breakthrough develops at 6 months of clevudine therapy.

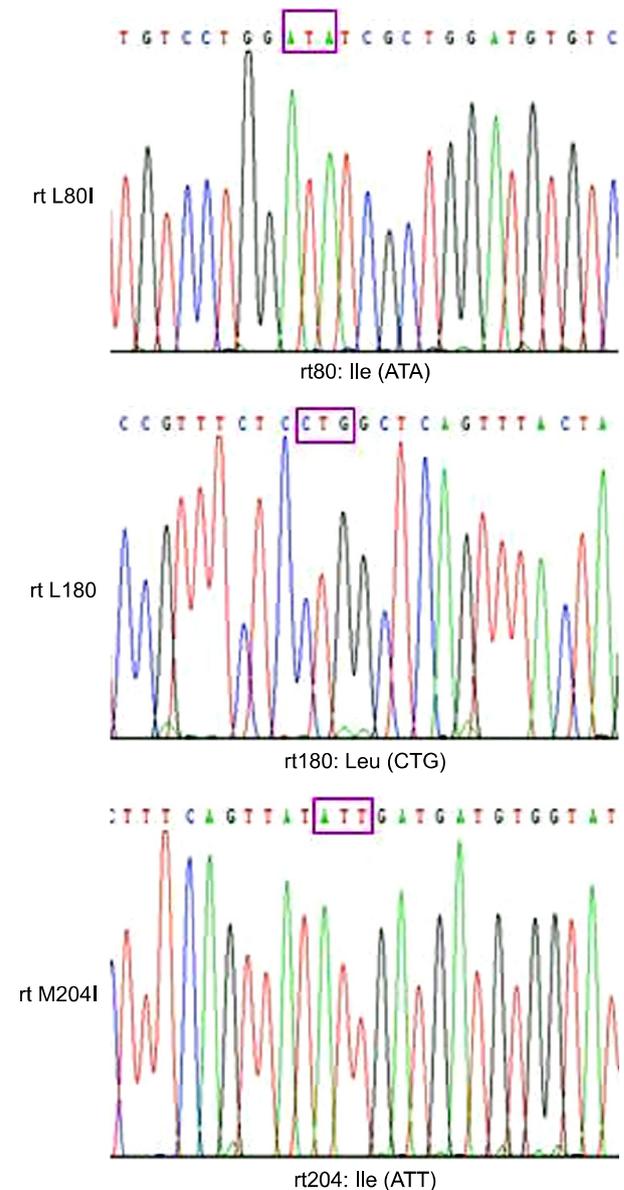


Fig. 2. DNA sequencing of reverse transcriptase gene in the patient with clevudine resistance.

Table 1. Substitutions of Reverse Transcriptase Domain in the Patient with Clevudine Resistance

HBV RT domain	Substitutions
rtL80	ATA (Ile)
rtV84	—
rtS85	—
rtI169	—
rtV173	—
rtL180	—
rtA181	—
rtT184	—
rtS202	—
rtM204	ATT (Ile)
rtV207	—
rtV214	—
rtQ215	—
rtI233	—
rtN236	—
rtM250	—

—, no substitution.

에 ALT/AST는 29/48 U/L로 정상화되었으며 HBV DNA는 3.4×10^6 copies/mL로 감소하였다.

고 찰

클레부딘은 피리미딘 유사체[1-deoxy-2-fluoro-L-arabino-furanosyl]thymine]로서 강력한 항바이러스 작용을 보이며, 활성화된 triphosphate 형태가 HBV DNA 중합효소를 억제한다.⁴ 클레부딘 30 mg을 매일 투여한 HBeAg 양성 만성간염 환자 182명에서 투여 6개월 후 HBV DNA가 평균 5.10 log₁₀ copies/mL 감소하였으며 59.0%의 환자에서 300 copies/mL 이하였다.⁵

클레부딘은 L-뉴클레오시드 계열의 약제이며 *in vitro* 실험에서 라미부딘 내성 HBV에 교차 내성이 있으므로 라미부딘과 유사한 내성 양상이 예상되었으나 환자에서 아직 규명되어 있지 않다. 반면, L-뉴클레오시드 계열에 속하는 엠트리시타빈과 텔비부딘의 내성 양상은 보고되어 있다. 만성 B형간염에서 엠트리시타빈 투여 1년 후 YMDD 변이종이 12.6% 환자에서 발생되었다.⁶ 텔비부딘의 내성 출현은 2년 투여 후 HBeAg 양성 간염환자에서 21.6%, HBeAg 음성간염 환자에서 8.6%로 보고되어 있다.⁷ 주된 내성 변이종은 rtM204I이었으며 이차변이로 rtL80I/V와 rtL80I/V+rtL180M이 드물게 관찰되었다.³ 반면에 D-뉴클레오시(티)드 유사체인 아데포비어와 엔테카비어의 내성 발생은 상대적으로 낮다. 아데포비어는 초치료 환자에서 내성 발생률이 2년과 5년 치료후 각각 3%와 29%로 보고되었으며,⁸ 엔테카비어는

2년 치료 기간 중 내성이 관찰되지 않았다.⁹

만성 B형간염 환자 243명을 대상으로 6개월간 클레부딘을 투여한 연구에서는 클레부딘 내성 변이종이 관찰되지 않았다.⁵ 그러나 만성 B형간염 환자를 대상으로 클레부딘을 6개월간 투여한 연구에서 17명 중 1명에서 6개월째 바이러스 돌파 현상을 관찰하였다.¹⁰ 고 등¹¹은 클레부딘을 1년 이상 투여받은 55명의 환자 중 2명(3.6%)에서 바이러스 돌파 현상을 관찰하였다. 이상의 연구 결과를 종합하면 클레부딘 투여 후 1년 이내에 내성이 발생하나 라미부딘에 비하여 내성 발현율이 낮음을 알 수 있다. 현재까지의 연구는 단기 치료 결과이며 클레부딘 내성 발생률을 정확히 알기 위해 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 연구가 필요하다.

이번 증례 환자는 라미부딘 투여 전 혈청 HBV DNA $>1.0 \times 10^8$ copies/mL이었고 라미부딘 투여 후 5개월에 HBV DNA는 3.5×10^7 copies/mL로 감소하였으며 클레부딘으로 대체하였다. 클레부딘 투여 4개월에 HBV DNA는 1.6×10^7 copies/mL로 변화가 없었으나 6개월에 HBV DNA치가 $>1.0 \times 10^8$ copies/mL로 증가하여 바이러스 돌파 현상이 관찰되었다. HBV 중합효소의 염기분석 결과 rtM204I 변이종과 함께 rtL80I 변이가 관찰되었다. 김 등¹²은 과거에 라미부딘 1년간 치료했던 환자에서 클레부딘 투여 후 10개월에 바이러스 돌파 현상을 관찰하였으며 rtM204I 변이종을 확인하였다. 이 결과들은 rtM204I 변이가 클레부딘 내성의 주된 변이임을 시사한다.

뉴클레오시(티)드 유사체의 내성 변이종은 치료를 받지 않은 만성 B형간염의 혈청에 소량으로 존재한다. 한국인 만성 B형간염 환자 28명에서 라미부딘 투여 12주에 17명에서 YIDD 변이종이 발견되었고 일부 환자에서는 치료 2주에도 YIDD 변이종이 발견되어 라미부딘 치료 전에 이미 YMDD 변이종이 존재할 가능성이 제시되었다.¹³ Kim 등¹⁴은 항바이러스 약제를 투여 받지 않은 한국인 환자의 HBV DNA를 분석한 결과 일부 환자에서 YMDD 변이종이 1-2%의 소량으로 존재함을 관찰하였다. 이번 증례에서는 클레부딘 투여 전 5개월간 라미부딘을 투여하여 HBV DNA치는 감소하였으나 바이러스 반응이 충분치 못하므로(HBV DNA 3.5×10^7 copies/mL) 치료 전에 이미 소량으로 존재하였던 YMDD 변이종이 라미부딘 투여에 의하여 선택되고 클레부딘의 투여로 YMDD 변이종 증식이 증가되어 바이러스 돌파가 생겼을 가능성을 배제할 수 없다. 이번 증례는 라미부딘 투여 후 클레부딘으로 대체 시 약제 내성이 조기에 발생될 가능성을 제시하나 많은 환자를 대상으로 검증이 필요하다.

장기간의 치료, 치료 전 혈청 HBV DNA의 높은 수치, 치료 후 불충분한 바이러스 반응이 라미부딘 내성의 높은 발생과 연관되어 있다.^{15,16} Yuen 등¹⁶은 라미부딘 치료 6개월 후 혈청 HBV DNA치가 1,000 copies/mL 이상인 경우는 환

자의 63%에서 라미부딘 내성이 발생되었으며 1,000 copies/mL 이하인 경우는 13%에서만 발생됨을 보고하였다. 이번 증례에서 라미부딘과 클레부딘 투여 후 HBV DNA가 1×10^4 copies/mL 이상을 유지하므로 내성 변이종의 발생 가능성이 높다. 이런 경우 항바이러스 작용이 더 강한 약제로 바꾸거나 교차 내성이 없는 다른 약제를 추가하는 치료법이 제시되었다.¹⁷

아데포비어는 야생형 B형간염 바이러스와 YMDD 변이종에 항바이러스 효과가 있다.^{18,19} 이번 증례에서 클레부딘 내성 발생 후 아데포비어로 대체하였으며 1개월 후 HBV DNA는 3.4×10^6 copies/mL로 감소하였다. 김 등¹²의 예에서도 아데포비어로 대체 후 45일에 HBV DNA가 1.0×10^4 copies/mL로 감소하여 아데포비어 투여는 클레부딘 내성에 효과적인 치료임을 확인하였다.

결론으로 만성 B형간염 환자에서 라미부딘 치료 후 클레부딘으로 교체한 뒤 조기에 내성이 발생되었으며 rtM204I 변이가 내성과 연관이 있었고 아데포비어 치료 후 호전되었다.

참고문헌

- Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV during resistance: mechanism, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006; 44:593-606.
- 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.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
- Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, et al. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40:140-148.
- Yoo BC, Kim JH, Chung YH, et al. Twenty-four week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45: 1172-1178.
- Shiffmann M, Ng TM, Krastev Z, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of emtricitabine (FTC, Emtriva) administered once daily for treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatology* 2004;40(suppl 1):172A.
- Lai CL, Gane E, Hsu CW, et al. Two-year results from the globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs. lamivudine. *Hepatology* 2006;44(suppl 1):222A.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
- Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
- 김은미, 권대순, 남관우 등. Efficacy of clevudine in chronic hepatitis B patients as a initial treatment: 6 month results. *Korean J Hepatol* 2008;14(suppl 3):S145.
- 고순영, 권소영, 최원혁, 김병국, 이창홍. Antiviral efficacy of clevudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2008;14(suppl 3):S42.
- 김금하, 김연수, 김길현 등. Early development of clevudine resistance in a patient with past lamivudine administration. *Korean J Hepatol* 2008;14(suppl 3):S139.
- Paik YH, Chung HY, Ryu WS, et al. Emergence of YMDD motif mutant of hepatitis B virus during short-term lamivudine therapy in South Korea. *J Hepatol* 2001;35:92-98.
- Kim DY, Ahn SH, Chang HY, et al. Hepatitis B virus quasispecies in the polymerase gene in treatment-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2008;48:S211.
- Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:11714-1722.
- Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785-791.
- Keeffe 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.
- 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.
- Cho JH, Cheong JY, Kang JK, et al. Factors affecting initial virologic response and emergence of resistant mutants after adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol* 2008;14:58-66.