

B형 간염에 의한 간경변증에서 항바이러스제의 효과

심인경 · 윤병철 · 한병훈 · 이상욱 · 임성경
이혜원 · 조은주 · 김봉준 · 박세진 · 이신준

고신대학교 복음병원 내과학교실

The Efficacy of Antiviral Agents in Patients with Hepatitis B-related Liver Cirrhosis

In-Kyoung Shim · Byung-Cheol Yun · Byung-Hoon Han · Sang-Uk Lee · Seong-Kyeong Lim
Hae-Won Lee · Eun-Ju Cho · Bong-Joon Kim · Sae-Jin Park · Shin-Jun Lee

Department of Internal, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Objectives : Improvement of liver synthetic function and the incidence of complication in the patients with hepatitis B-related liver cirrhosis is important. In this study, we study whether antiviral therapy was effective in patients with hepatitis B-related liver cirrhosis.

Methods : 103 patients with hepatitis B-related liver cirrhosis treated with lamivudine 100mg daily over 6 months and followed up over 30 months. 71 patients were positive for serum HBeAg, HBeAg, HBV DNA, CBC, prothrombin time, biochemistry, ultrasonography and endoscopy were tested every 6 months.

Results : The medians of ALT, albumin improved after 6 months and then aggravated after 18 months, but they didn't aggravated at 30 months compared with initial test. The median of Child-turcotte-pugh(CTP) score improved after 6 months and then aggravated after 12 months, but they didn't aggravated at 30 months compared with initial test. The CTP score improved(2 point reduction) in 29 patients. The finding of ultrasonography didn't aggravated(improved or didn't changed) in 58 patients. The 5 year incidence rate of hepatocellular carcinoma was 8.3%.

Conclusion : The antiviral therapy in patients with hepatitis B-related liver cirrhosis is improved CTP score and biochemical data. The improvement is more useful in decompensated cirrhosis than compensated cirrhosis. The incidence of hepatocellular carcinoma decreases than other studies. Therefore, the antiviral medication in patients with hepatitis B-related liver cirrhosis is helpful to consider more aggressively.

Key words : Chronic hepatitis B, Liver cirrhosis, Lamivudine, Antiviral agent

서 론

WHO에 따르면 전세계적으로 B형 간염 바이러스에 노출된 적이 있는 인구는 약 20억 명이며 이중 3억 5천 만명 이상이 만성 B형 간염 환자로 알려져 있다.¹⁾ 만성 B형 간염 환자의 15~40%는 간경변증 및 간암으로 진

행하게 된다.²⁾ 만성 B형 간염 환자에서 5년후 누적 간경변 발생률은 8~17%이며, 대상성 간경변증 환자의 5년 누적 비대상성 간경변증 발생률은 15% 내외 이다.³⁾ 대상성 간경변증 환자의 경우 5년 사망율은 14~15%이며 비대상성 간경변증 환자의 5년 사망율은 70~85%이로 매우 불량하다.²⁻⁴⁾ 간경변증 환자의 간질환에 의한 사인으로는 간암(70.7%), 간부전, 위장관출혈 순이었다.⁵⁾ 따라서 만성 B형 간염에 의한 간경변증 환자에서 치료 목표는 질병 진행을 막아 합병증을 예방하고 간암 발생을 억제하여 사망률을 감소시키는 것이다.

Received April 30, 2011

Revised May 20, 2011

Accepted May 30, 2011

교신저자 : In Kyoung Shim

주소 : #34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan, 602-702, Korea
Department of Internal Medicine, Kosin University
College of Medicine

TEL: 010-2387-5967 FAX: 051) 990-3049

E-mail: prayoffall@hanmail.net

1990년대 인터페론이 최초의 B형 간염 치료제로 처음 소개되었으나 HBeAb 혈청 전환과 HBV DNA 의 소실이 20~40%로 만족스럽지 않고 주사로 투여해야 하며 비용이 많이 든다는 단점이 있고, 비대상성 간경변증에는 세균 감염, 기존 간염 악화등 심한 부작용이 발생할 수 있어 사용이 제한되었다.⁶⁻⁷⁾ 1998년 최초의 경구 B형 간염 항바이러스제인 라미부딘이 소개되었고 HBV의 증식을 강력하게 억제하고 상당한 조직학적 호전을 일으키며 비대상성 간경변증 환자에서도 비교적 안전하게 간기능을 의미 있게 호전시켰으나⁸⁻¹⁰⁾ 장기투여 시에 높은 내성발생률을 보이는 문제점이 있었다.¹¹⁾ 이에 따라 아데포비어나 엔테카비어, 클레부딘, 테노포비어 등 다른 계열의 항바이러스제를 투약하는 구제요법이 연구 되었고 이를 바탕으로 2007년 대한간학회, 2008년 아시아-태평양 학회 및 미국 전문가 패널, 2009년 유럽 간학회등에서 여러 가이드라인이 제시 되었다.¹²⁻¹⁵⁾

일반적으로 B형 간염 환자의 항바이러스제 치료 효과 판정에는 HBV DNA, HBeAg, 혈청 ALT, 간조직 검사 소견등이 널리 이용되지만, 간경변증 환자에서는 비대상성 간경변증이 될수록 간의 염증정도를 반영하는 ALT 치의 중요성이 낮고 간조직 검사가 위험하므로 간합성 기능의 호전여부와 간경화증의 합병증 발생 빈도가 더 중요할 것으로 생각된다. 간경변증에서 Child-turcotte-pugh(CTP) 점수는 단순히 프로트롬빈시간, 혈청 알부민, 혈청 빌리루빈과 같은 검사 수치 뿐만 아니라 복수와 간성 뇌증도 포함됨으로서 환자의 전반적인 비대상 정도와 간 합성 기능을 신뢰를 반영한다.¹⁶⁾ 따라서 본 연구는 B형 간염바이러스에 의한 간경변증 환자에서 항바이러스제 투여가 생화학적 검사 소견을 포함한 CTP 점수와 초음파 소견으로 판단할 수 있는 간경변증 진행 정도와 식도 정맥류, 간암과 같은 합병증에 미치는 효과에 관하여 연구하였다.

연구

1. 대상

대상 환자는 고신대학교 복음병원에서 2000년 1월부터 2009년 7월까지 만성 B형간염에 의한 간경변증 진단

되어 초치료로 라미부딘을 6개월 이상 투여한 환자 중 30개월 이상 경과관찰 가능하였던 경우를 대상으로 하였다. HBs Ag이 6개월이상 양성이고, 간경변증의 진단은 간성 혼수, 식도 정맥류, 복수 중 1가지가 있거나 초음파 소견에서 조잡한 간실질 에코와 불규칙한 표면 소견이 보이는 경우로 정의 하였다. 진단 당시 C형 간염 바이러스, 인간면역결핍바이러스 감염, 간세포암, 알코올 남용의 병력이 있는 환자는 제외하였다.

대상 환자들은 남자가 41명, 여자가 62 명으로 이들의 연령은 평균 50.59 ± 8.44 (범위 32-72) 세였고 항바이러스 제 치료 기간은 38.27 ± 22.58개월 (범위 6~110개월) 이었다. 항바이러스 제 투약 전 ALT치와 HBV DNA 치는 각각 78 ± 100.4 (범위 7 ~ 636) IU/ml, 8.5x10.e6 ± 1.8x10.e6 (범위 1.7x10.e3 ~ 7.1x10.e7) IU/ml 이었고 이중 HBe Ag 양성환자는 73예 (71 %) HBeAg 음성환자는 30예(29%)였다. CPT 등급에 의한 분류는 A 등급이 41명, B등급이 45명, C등급이 17명이었으며 진단 당시 정맥류가 있었던 환자는 46명(44.6%)였다 (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of study population

Number of patients	n=103	
Gender(male/female)(%)	41/62(40%/60%)	
Age(years)	50.59 ± 8.44	(32~72)
Duration of treatment(month)	38.27±22.58	(6~110)
WBC(x10.e3/uL)	4.3±1.5	(2.1~7.8)
Hb(g/dl)	12.7±1.8	(11.5~15.1)
Platelet(x10.e3/uL)	99.8±4.7	(30~368)
AST(IU/L)	113.4±115.9	(33~648)
ALT(IU/L)	78±100.4	(7~636)
Albumin(g/dl)	3.5±0.6	(0.7~4.5)
Total bilirubin(mg/dl)	1.48±1.04	(0.4 ~7.3)
Prothrombin time (INR)	15.18±3.0	(11~ 25.2)
Child's stage (A/B/C) (%)	41/45/17(39.8/43.7/16.5%)	
USGgrade(I/II/III/non-test)(%)	35/32/1/19(34/31.1/16.5/18.4%)	
Present of Varix(%)	46(44.6%)	
HBeAg positive (%)	73(71%)	
HBV DNA (x10.e6 IU/ml)	8.5 ± 1.8	(1.7x10.e3 ~ 7.1x10.e7)

Mean ± SD

AST, Aspartate aminotransferase ALT, Alanine aminotranferase
HBV, hepatitis B virus HBeAg, hepatitis B core antigen

2. 방법

만성 B형 간염 환자에서 간경변증의 동반 여부는 이학적 검사 상 간성 혼수 소견, 상부 위장관 내시경 확인으로 정맥류 동반 유무, 간초음파 소견으로 판정하였다. 환자들에게 약물 투약 전 혈액 생화학검사, HBV DNA, HBeAg, anti-HBe에 대한 검사, 상복부초음파 및 상부위장관내시경을 실시하였으며 투약 후 6개월 간격으로 상기 검사를 반복 시행하여 이를 근거로 라미부딘은 1일 100mg을 6개월이상 투여하였다.

항바이러스제의 치료 효과에 대한 평가방법으로는 후향적인 방법으로 환자 의무 기록을 통하여 생화학적 검사 및 CTP 점수, 초음파 변화 여부, HBV DNA 의 음전, 임상적으로 정맥류 출혈과 간성 혼수 발생 빈도 등을 최종 추적 관찰 시점에서 분석하였다. 투여 전 생화학적 검사를 시행하여 CTP 점수를 계산하여 등급에 의한 분류로 A-C 등급로 나누었다. 이후 매 6개월마다 CTP 점수를 측정하여 추적관찰 하였는데 ' 호전 '은 CTP 점수가 2점이상 감소한 경우로 하였고, ' 악화 '는 CTP 점수가 2점이상 증가한 경우, 그리고 CTP 점수가 1점이하로 변화가 있는 경우는 ' 변화없음 '으로 판정하였다.

HBV DNA의 음전 여부는 최종추적관찰 시점에서 판단하였다. HBV DNA 측정방법으로 HBV DNA 정량은 HBV-DNA는 검출한계가 0.5 pg/mL (1.4×10⁶ copies/mL)인 Hybrid capture system I, Digene을 이용하였고 HBV DNA PCR은 Roche Cobas Amplicor을 이용하였다.

라미부딘 약제내성발생 여부는 치료 중 바이러스 돌파현상이 나타난 경우에 시행하였다. 바이러스 돌파 현상은 초기 바이러스 반응을 보이고 HBV HNA 최저 수준에 비하여 1 log₁₀ copies/ml 이상 증가된 경우로 하였다. 투약후 내성 출현까지 기간 및 구제 요법에 사용된 항바이러스제를 조사하였다.

관찰 기간 중 간암 발생 여부는 간초음파와 컴퓨터 단층 촬영을 이용한 영상학적 진단과 와 AFP>300 이상 상승된 경우로 하였으며 최초 약제투약 시기부터 최초 간암 발생까지의 기간을 조사하였다. 또한 상부 위장관 내시경 검사에서 정맥류 정도를 분석하였고 정맥류출혈 빈도와 간성 혼수 출혈 빈도를 조사하였다.

간경변증의 심화 여부는 간초음파를 추적하여 판정하였는데 간경변증의 정도를 간 우엽의 종단면을 기준으로 하여 간 표면의 굴곡 정도와 재생 결절의 동반 및 복수증의 동반 유무를 근거로 Grade I-III로 판정하였다. Grade I은 우측 간엽의 간 표면이 단순 굴곡면을 보이며 둔각을 가지는 경우이고 Grade II는 Grade I 소견과 함께 재생결절의 동반되는 경우로 하였고 Grade III는 Grade II 소견과 함께 간의 심한 위축 및 복수가 동반된 경우로 하였다.

3. 통계

통계 분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 12.0판을 이용하였다. 분석은 one way anova test와 chi-square test를 이용하였고 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정했다. 측정치는 평균과 표준 편차로 표시하였다.

결 과

1. 생화학적 검사 와 CTP 점수

생화학적 검사 결과를 보면 AST/ALT는 투약 시작 전 중간값 113/78 IU/L였고 투여 6개월후 49/34 IU/L 로 감소하였다가 12개월째부터 증가하여 24개월째 78/57 IU/L로 상승 보였다가 30개월째 59/43 IU/L 으로 감소하였다.(p<0.0001) Albumin의 중간값도 투약 전 3.5 g/dl에서 12개월째까지 3.8 g/dl까지 증가하였다가 24개월째까지 3.7 g/dl 로 감소를 보였으나 30개월째 3.8 g/dl로 투여시작 전보다 상승되어있었다.(p<0.0075) PT INR과 Total bilirubin은 경과관찰 30개월에 수치상 호전되어 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다(p<0.6961, p<0.5015 Fig. 1).

CTP 점수 중간값의 변화를 보면 투약 전 검사에서 7.359에서 6개월째 6.825로 호전되었다가 12개월째부터 악화되기 시작하였으나 30개월째 결과가 7.281로 투약 시작 전 검사와 비교하여 악화되지는 않았다.(p<0.0178) CTP 등급에 의한 분류로 나누어 분석하였을 때 A군 41예 중 호전된 경우 2예(4.9%) , 변화 없는 경우 29예(70.7%) , 악화된 경우 10예(24.4%) 였고,

B군 45예 중 호전된 경우 16예(35.5%), 변화 없는 경우 21예(46.6%), 악화 된 경우 8예(17.7%), C군 17예 중 호전된 경우 11예(64.7%), 변화 없는 경우 6예(35.3%) 악화된 경우는 없었다 ($p < 0.05$ Fig. 2).

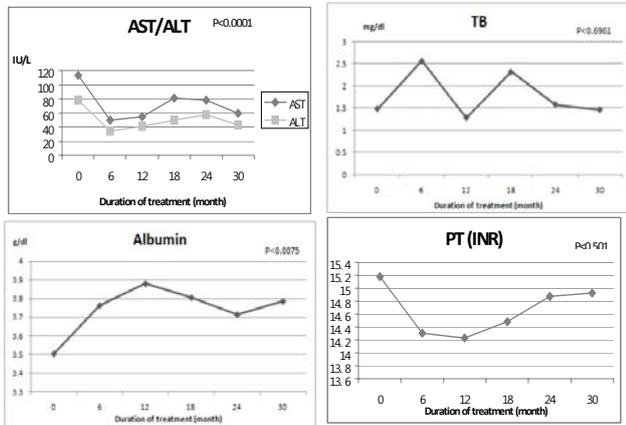


Fig. 1. Changes of median biochemical data
The median of AST/ALT and albumin is improved at 12 months, aggravated at 24 months, but it is better at 30 months than initial. The median of TB(total bilirubin) and PT(INR) are not statistically significant.

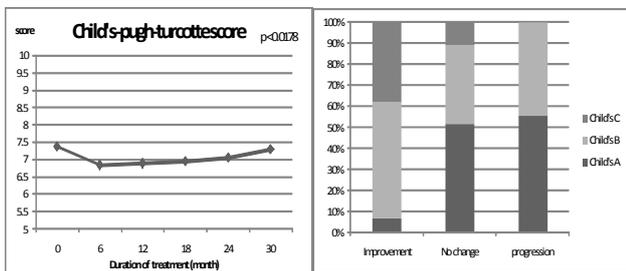


Fig. 2. Changes of median Child-turcotte-pugh(CTP) score and CTP stage

The median of CTP score is improved at 6 months, aggravated after 12 months, but it is better at 30 months than initial. When divided by the classification of CTP stage, they are improvement 2 (4.9%), no change 29 (70.7%), progression 10 (24.4%) of CTP stage A of 41 cases, improvement 16 (35.5%), no change 21 (46.6%), progression 8 (17.7%) of CTP stage B of the 45 cases, as improvement 11 (64.7%), no change 6 (35.3%), progression 0 (0%) of CTP stage C of the 17 cases.

2. 간경변증의 초음파 변화

투약 시작 전과 후 초음파를 시행하였던 84예 중 투약 시작 전 Grade I 35예, Grade II 32예, Grade III 17예였고 경과관찰 중 마지막 초음파를 시행하여 Grade I 33예, Grade II 23예, Grade III 28예로 최초의 초음파 소견

과 비교하여 호전된 경우 20예(Grade I- 2예, Grade II - 10예, Grade III-8예) 변화 없는 경우 38예(Grade I- 20예, Grade II - 11예, Grade III - 7예), 악화된 경우 26예(Grade I- 13예, Grade II - 11예, Grade III - 2예)로 58례에서 상복부 초음파 소견 상 더 이상 진행이 되지 않는 경향을 보였다($p < 0.036$ Table 3).

3. 정맥류 정도와 호전여부

투약 시작 전 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 경우 82예 중 정맥류 Grade 0 38예, Grade I 30예, Grade II 9예, Grade III 5예였다. 투여 후 상부 위장관내시경 검사를 시행한 경우 65예가 있었고 이중 Grade 0 21예, Grade I 20예, Grade II 18예, Grade III 6예였다. 투약전과 투약 후 정맥류 정도를 비교 가능하였던 52예에서 호전된 경우 4예(7.5%), 변화 없는 경우 35예(66%), 악화된 경우 13예(24.5%)였다($p < 0.05$ Fig. 3).

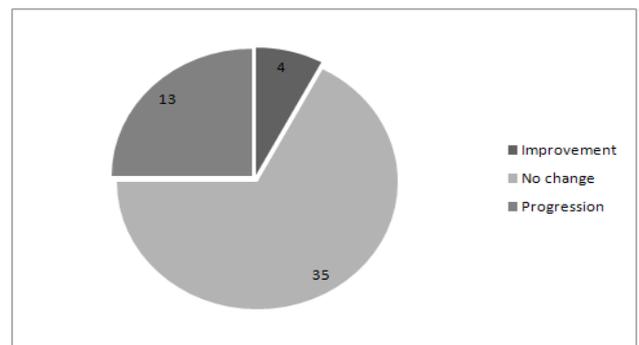


Fig. 3. Changes of varices grade (n=52)

When varicose veins were compared with before and after antiviral agents administration of 52 cases, they are improvement 4 (7.5%), no change 35 (66%), progression 13 (24.5%).

4. 정맥류 출혈, 간성 혼수 발생 빈도와 사망률

항바이러스 제 투약 후 본원 경과 관찰 중 정맥류 출혈을 하였던 경우는 9예였고 이중 1회 출혈 5회, 2회 출혈 4예였다. 간성 혼수가 발생하였던 경우 10예 중 1회 발생 5예, 2회 발생 3예, 3회 발생 2예였다. 본원에서 사망한 경우는 11예(10%)였고 이중 9예가 정맥류 출혈 또는 간성 혼수 발병 후 간부전 진행으로 사망한 경우였다.

5. 간암 발생 여부 및 간암까지의 발생 기간

항바이러스제 투여 후 본원 경과관찰 중 간암이 발생한 경우 19예(18%)였고 간암 발생까지 기간은 42.33±24.65 개월(범위7~99개월)이었다(Table 2).

Table 2. Results of antiviral treatment

Hepatocellular carcinoma	frequency of diagnosis(n=103)	19	18%
	duration of diagnosis(months)	42.33±24.65	(7-99)
Mutation	frequency of diagnosis(n=32)	23	72%
	duration of diagnosis (months)	38.78±24.97	(12~110)
	changing drug after mutation	LAM	2
		LAM+ADV	10
		ADV	8
		LAM+ETV	1
		ETV	2

LAM: lamivudine, ADV: adefovir, ETV:entecavir

6. 약제 내성 출현과 내성출현까지 기간, 항바이러스제 변경

라미부딘 치료 중 바이러스 돌파 현상이 관찰된 환자 32예(31%)에서 약제 내성 검사를 시행하여 약제 내성이 확인된 환자는 23예였고 항바이러스제 투여 후 내성 출현 까지 기간은 38.78±24.97개월(범위 12~110개월)이었다. 내성 확인 후 초치료 약제였던 라미부딘을 계속 투여한 경우가 2예였고 라미부딘과 아데포비어를 병용투여 한 경우 10예, 아데포비어만 투여한 경우 8예, 라미부딘과 엔테카비어를 병용 투여한 경우 1예, 엔테카비어만 투여 한 경우 2예가 있었다(Table 3).

Table 3. Changes of USG finding according to initial USG grade

total n=84	Improvement	No change	Progression
Grade I	2	20	13
Grade II	10	11	11
Grade III	8	7	2

7. HBV DNA 의 음전율

항바이러스제 투여 후 본원 경과관찰 중 최종검사에서 HBV DNA를 검사하여 음전이 있었던 경우 35예(34%), 음전이 없었던 경우 68예(66%)였다(Table 4). HBV DNA 음전이 있는 군과 음전이 없는 군을 나누어 보았을 때, HBV DNA 음전군에서 무음전군에 비해

CTP점수 및 CTP 등급의 호전과 초음파 소견 호전 빈도가 더 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 또한 간암 발생빈도 역시 비음전에서 음전군에 비해 2배의 발생율을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 약제 내성 발생 여부, 정맥류 호전 여부에서 유의한 차이가 없었다. 간암 누적 발생 기간 및 약제 내성 누적 발생 기간을 비교하였을 때도 유의한 차이가 없었다.

Table 4. HBV DNA response

HBV DNA response	cleared	35	34%
	persistent	68	66%

고찰

만성 B형 간염 환자에서 라미부딘 투여는 이미 많은 연구에서 유용성이 확인되었는데, 치료 시작 1~2개월내 HBV DNA는 측정할 수 없을 정도로 감소하고, 1년 치료 시에 ALT치를 정상화 시키며 다수에서 상당한 조직학적 호전을 일으키는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 3년 정도 장기간 투여할 경우 약 반수에서 간의 염증 소견을 지속적으로 안정화 시키며, 약 30%에서는 HBeAg의 소실을 유발함이 보고 되었다.¹⁸⁾ 그러나 6개월째부터 약제 내성 발생이 발견되고 발생율이 점차 증가하게 되면서 투약 1년후 20%, 투약 4년후 71% 까지 내성이 발생하는 것으로 보고되었다.¹⁹⁾

본 연구에서 항바이러스제를 투여하여 혈청 AST/ALT, 혈청 알부민의 중간값은 6개월, 12개월째 유의한 호전을 보였으며 18개월째부터 악화되었으나 30개월째 추적검사 결과에서 투약 시작 전 검사와 비교하여 악화되지 않은 소견을 보였다. 박 등에 의하면 항바이러스제 투여 후 혈청 ALT 치의 정상화는 6개월에서 1년 사이에 최대에 이르렀다가 감소하게 되는데^{20,21)} 이것은 항바이러스제를 장기간 투여함에 따라 약제 내성이 발생되면서 간기능이 악화되고 혈청 ALT가 증가하지만, 약제 내성 바이러스가 야생형에 비하여 증식력이 낮아 간기능 수치가 악화 되더라도 항바이러스제 투여 전의 수치보다 심하지 않고 상당수가 조직학적 소견 호전이 지속된다고 한다.²²⁾

CTP 점수도 6개월째 유의한 호전을 보였으나 12개

월 후부터 악화되었고 30개월째 결과는 투약 시작 전 검사와 비교하여 악화되지는 않은 소견을 보였다. CTP 등급 A, B, C 군으로 나누어 분석하였을 때 CTP 점수가 2점이상 호전된 경우는 모두 19예였고 이중 CTP 등급 A군에서 2예, CTP 등급 B,C군에서 각각 16예, 11예로 CTP 등급B, C 군에서 항바이러스제 투여 후 CTP 점수가 더 뚜렷히 호전되었다. 본 연구의 결과로 대상성 및 비대상성 간경변증에서 이전 연구들과 유사한 결과를 재확인하였고,^{10,16,18)} 본 연구에서는 비대상성 간경변증에서 더 뚜렷히 호전된 점으로 보아 비대상성 간경변증에서도 적극적인 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다.

만성 간질환 환자에서 간섬유화 정도는 간질환의 치료 결과와 예후에 중요한 인자이다. 간세포의 섬유화 정도와 간경변증의 동반여부는 간조직 검사를 통한 조직학적 판단이 정확한 것으로 알려져 있다. 하지만 간조직 검사의 경우 전체 간조직의 1/50,000을 반영하며 위양성율이 30%에 이른다고 한다.²⁴⁾ 또한 프로트롬빈 시간 연장과 혈소판저하에 따른 출혈 위험으로 인해 반복적인 조직검사가 불가능한 경우가 대부분이다. 따라서 간초음파검사를 이용한 간경변증의 추적이 효과적이라는 보고도 있다.²⁵⁾ 본 연구에서 간초음파를 이용하여 간경변증의 진행정도를 추적하였는데 전체 간초음파 추적환자 중 58예에서 호전 혹은 무변화 소견을 보였다. 이러한 결과는 본 연구가 대조군이 없는 제한점이 있으나, 항바이러스제의 투약이 간 실질의 섬유화 및 간경변증의 진행을 늦출 수 있음을 시사하는 것이다.

본 연구에서 항바이러스제 투여후 간암 발생율은 19예(18%)였고 발생까지 평균 기간은 42개월이었고 1년, 3년, 5년 발생율은 1.2%, 4.2%, 8.3% 였다. 본 연구에서는 대조군이 없어 비교하기 힘들다, 20년동안 2000명 이상의 환자를 무작위로 선택하여 연구한 김정룡 등의²⁶⁾ 보고에서 우리나라 간경변증 환자의 5년 간암 발생율은 13% 였던 것과 비교하면 낮은 발생율을 보였다. 또 Liaw 등에¹⁰⁾ 의하면 라미부딘 치료후의 간세포암 발생율은 유의하게 감소된다고 하나, 일부 라미부딘 내성으로 인한 비반응자의 경우 변종 바이러스로 인해 오히려 간세포암 발생의 위험이 높다는 보고도 있다.²⁷⁾ 본 연구

에서 최종 HBV DNA 음전 여부는 간암 발생에 유의한 영향을 주지 않았다.

본 연구에서 대상 환자 103명중 31예에서 바이러스 돌과현상이 나타났으며 이들 중 23예에서 YMDD변이를 동반한 라미부딘 내성 바이러스의 출현이 확인되어 구제요법을 시행하였으며 내성발생 시기가 평균 38.8개월인 점을 감안한다면 타 보고에 비해 낮은 내성 발현율을 보였다.²⁸⁾

정맥류 출혈과 간성 혼수 발생은 9예(8.7%), 10예(0.9%)였다. 정맥류 출혈을 하였던 9예중 5예는 정맥류 출혈 후 간부전 진행으로 사망하였고 간성혼수가 발행 하였던 10예중 5예에서도 간부전 진행으로 사망하였고 1예는 정맥류 출혈과 간성 혼수가 같이 발생하였다. 본원에서 사망이 확인된 11명중 9명이 정맥류 출혈과 간성 혼수후 간부전 진행으로 사망하였고 1예는 황달을 동반한 간부전으로 사망, 1예는 자발성 복막염 및 신부전으로 사망하였다. 사망한 환자 중 간암이 발생하였던 경우는 2예였다. 본 연구에서 대부분의 환자의 사인은 간부전으로 김정룡 등의²⁶⁾ 연구와 유사한 연구 결과이나 Benvegnu 등의³⁾ 보고에서 간암이 주요 사인이었던 것과 차이가 있다. 이런 결과들은 대부분 제한된 연구 규모를 가진 후향적 연구를 통하여 얻어 지는 것이므로 차이가 발생하는 것으로 판단된다. 또한 본 연구 결과는 합병증 발생 빈도와 사망률 조사에서 본원에서 치료 받거나 사망한 의무 기록만 참조 할 수 있었고 타원에서 치료를 받거나 사망한 환자의 경우까지 포함시키지 않았으므로 선택의 오류가 있는 제한점이 있다.

결 론

만성 B형 간염을 동반한 간경변증 환자에서 항바이러스제를 투여는 생화학적 검사 및 CTP 점수가 호전되었으며 특히 대상성 간경변증보다 비대상성 간경변증서 항바이러스제의 유용성이 더 컸다. 또한 항바이러스제 투여 후 간암 발생율이 감소하였다. 따라서 간경변증이 동반된 만성 B형 간염 환자의 경우 보다 적극적인 항바이러스제의 투약이 도움이 될것으로 판단된다.

참고문헌

- 1) Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25
- 2) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11:97-107, 2004
- 3) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 48:335-352, 2008
- 4) Brian J. McMahon. Natural History of Chronic Hepatitis B *Clin Liver Dis* 14 :381-396, 2010
- 5) Benvegna L, Gios M, Boccato S, A Alberti Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 53:744-749, 2004
- 6) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long - term beneficial effects of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 29:971-975, 1999
- 7) Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Sem Liver Dis* 9:273-277, 1989
- 8) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one- year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. A Asia H epatitis Lamivudine S tudy Group. *N Engl J Med* 39:61-68, 1998
- 9) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 124:105-117, 2003
- 10) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351:1521-1531, 2004
- 11) Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanism, detection and interpretation. *J hepatol* 44:593-606, 2006
- 12) Lee KS, Kim DJ. Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 13:447-488, 2007
- 13) Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2:263-283, 2008
- 14) Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:1315-1341, 2008
- 15) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50:227-242, 2009
- 16) Choi MS, Paik SW, Park SJ, Lee JH, Koh KC, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi KW. Improved Child-Pugh Score after Lamivudine Treatment in Patients with Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis B Virus Infection. *Korean J Hepatol* 6:481-487, 2000
- 17) Lai CL, Chien RN, Leung NWY. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339:61-68, 1998
- 18) Leung NWY, Lai CL, Chang TT. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 33:1527-1532, 2001
- 19) Yotsuyanagi H, Koike K. Drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 42:329-335, 2007
- 20) Park NH, Joo KR, Kim DH. The effect of lamivudine therapy for chronic liver disease due to hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 7:77-89, 2001
- 21) Kim KH, Um SH, Ryu HS, Lee JW, Kim YS, Kim YH, Lee JW, Kang CD, Hur BW, Jin YT, Chun HJ, Song CW, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Hyun JH. The Effect of Lamivudine in Chronic Liver Disease associated with Hepatitis B Virus. *Korean J Hepatol* 6:176-186, 2000
- 22) Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int* 2:163-178, 2008
- 23) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351:1521-1531, 2004
- 24) Saadeh S, Cammell G, Carey WD. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 33:477-81, 2001
- 25) Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 36:S57-64, 2002
- 26) Kim CY, Kim JW, Lee HS, Yoon YB, Song IS. Natural History and Survival Rate of Chronic Liver Diseases in Korea - 20 Years Prospective Analysis. *Korean J Med* 46:168-180, 1994
- 27) Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 132: 723- 31, 2000
- 28) Liaw YF. Results of lamivudine trials in Asia. *J Hepatol* 39(Suppl1):S111-S115, 2003