

약물사용에 대한 최신지견

LATTE에 의한 B형 간염 치료

저자 곽혜선

소속 이화여자대학교 약학대학

약학정보원 학술자문위원

개요

B형 간염은 간경변이나 간세포암과 같은 만성간질환으로 진행될 가능성이 높은 질병으로 현재 우리나라에서는 제 2군 법정전염병으로 분류되고 있다. 만성 B형 간염을 오래 앓을수록 생존율은 낮아지고 간경변증이나 간암으로의 진행 확률은 높아진다. 우리나라의 경우, HBV의 유전자형이 대부분 C2형으로 다른 유전자형에 비하여 간경변증 및 간세포암으로의 이행이 빨라 좋지 않은 예후를 가지고 있다. B형 간염치료에 Interferon α 가 사용되었으나 반응성은 낮고 부작용은 높아 최근에는 바이러스의 역전사효소를 억제하는 nucleot(s)ide 유사체인 LATTE(Lamivudine, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine, Entecavir)가 널리 사용되고 있다. 그러나 LATTE는 내성이 나타나는 문제를 갖고 있어 이를 최소화할 수 있는 약물요법이 필요하다.

키워드

B형 간염 치료, Lamivudine, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine, Entecavir

1. 서론



B형 간염은 전세계적으로 널리 발생하는 감염질환의 하나일 뿐만 아니라 간경변이나 간세포암과 같은 만성간 질환으로 진행될 가능성이 높은 질병으로 현재 우리나라에서는 제 2군 법정전염병으로 분류되고 있다. 국내에서 2012년도 조사된 B형 간염 환자발생 규모는 약 3,342명(3.6%)으로 전체 감염병 환자발생규모 5위인 것으로 나타났다.

일반적으로 B형 간염의 발생은 잠행성이고 만성 간염으로의 진행 확률은 연령이 낮을수록 높아서 신생아에서는 90%, 영아에서는 50%, 성인에서는 5%로 보고되었다. 만성 B형 간염을 앓고 있는 한국인에 있어 10년 및 20년 생존율은 각각 90%와 70%였고 간경변증으로의 진행 확률은 23% 및 48%, 간암으로의 진행 확률은 각각 11%와 35%로 보고되었다. 특히, 우리나라의 경우, HBV의 유전자형이 대부분 C2형으로 다른 유전자형에 비하여 간경변증 및 간세포암으로의 이행이 빨라 좋지 않은 예후를 가지고 있다.

B형 간염 바이러스(HBV)에 의한 염증 유발은 B형 바이러스 자체의 세포 독성 때문이 아니라 숙주가 바이러스 감염에 대해 면역 반응을 일으킴으로써 야기된다. 즉, HBV에 감염된 간세포에 대한 세포성 면역반응은 T helper(Th) 세포에 의해서 항원에 대한 인식이 시작되어 세포독성 T림프구(Tc cell)에 의한 간세포의 괴사로 종결된다. 이는 CD4(+) 림프구와 CD8(+) 림프구의 비율 증가, Th세포에 의한 interleukin-2(IL-2)생산의 증가 및 Interferon 생산의 증가 등으로 나타난다. 이와 같은 면역 반응은 HBV 항원들에 대한 Th세포의 반응을 의미하며 이와 같이 활성화된 Th세포로부터 생산되는 IL-2는 Tc세포 및 B림프구의 증식 및 분화를 일으킨다.

한편 Interferon은 말초혈액단핵구 또는 활성화된 Th세포로부터 분비되어 간세포막에서 HLA(human leukocyte antigen) class I 항원의 발현을 유도함으로써 감염된 간세포에 대한 Tc세포의 세포용해작용을 일으킨다. 이러한 세포성 면역 반응은 간 조직에 침투한 HBV를 제거하려는 정상적인 활동이며 뒤이어 파괴된 간세포로부터 빠져 나온 HBV가 다른 세포들을 다시 침입하지 않도록 HBV를 중화시키는 anti-HBs(HBsAg antibody)가 체액성 면역 반응으로 만들어져 B형 간염에서 회복될 수 있게 된다. 이와 같은 세포성 및 체액성 면역 반응에 문제가 생겨 anti-HBs가 만들어지지 않는 경우에는 만성 간염으로 발전한다.

2. 약물요법

Interferon α 는 유전자 재조합 기술에 의해 만들어진 165개의 아미노산을 갖는 단백질로서 1970년대 초 만성 B형 간염 환자에게 항바이러스 효과 및 면역 조절기능이 있는 것으로 입증되었고 1992년 Interferon α -2b가 최초의 만성 B형 간염 치료제로 미국 FDA에서 승인을 받았다.

Pegylated Interferon α 는 기존의 Interferon α 에 Polyethylene Glycol(PEGYLATED) 분자가 결합된 것으로 반감기가 길어서 주 1회 투여가 가능하여 기존의 매일, 또는 주3회 투여의 Interferon α 에 비하여 투여가 수월하며, 치료효과가 증가되었다. 현재 두 종류의 Pegylated Interferon이 사용되고 있는데, 40kDa의 PEGYLATED가 결합된 것이 Pegylated Interferon α -2a이며, 12kDa의 PEGYLATED가 결합된 것이 Pegylated Interferon α -2b이다

그러나 Interferon은 심한 부작용과 낮은 반응성 및 주사제라는 문제점을 가지고 있다. 이에 대해 1990년대 말부터 바이러스 역전사효소를 저해하는 약물들이 개발되기 시작하여 현재 널리 사용되고 있다.

3. LATTE

LATTE(Lamivudine, Adefovir, Tenofovir, Telbivudine, Entecavir)는 바이러스의 역전사효소를 억제하는 nucleot(s)ide 유사체이다. 1998년 글락소스미스클라인에 의해 Lamivudine이 개발되어 역전사효소 억제제에 의한 B형 간염치료가 최초로 이루어졌다.

Lamivudine(제픽스[®])은 바이러스 역전사를 경쟁적으로 저해하고 바이러스 DNA의 연쇄 확장을 종식시키는 nucleoside 유사체이다. 1일 1회 100mg을 투여하고 CrCl 50 mL/min이하인 신기능 저하 환자에서는 용량 조절이 필요한 약물이다. 내성과 간염 재발이 Lamivudine 투여의 가장 큰 문제점으로 역전사 효소에 대한 돌연변이가 내성을 초래하고 1년 치료 시 내성 발현률은 14-32%로 알려져 있다. 이러한 내성은 약물 사용 기간이 길수록, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 큰 것으로 보고되었다.

Adefovir(헵세라[®])는 nucleoside 유사체로 Adefovir dipivoxil로 투여되며 간에서 활성 약물인 Adefovir로 전환된다. 1일 1회 10mg을 48주간 투여하고, 신기능이 저하된 경우는 투여 간격을 조절한다. 타약제 내성 바이러스에 대한 구원치료제로서 다른 약제와의 병합치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 주요 부작용은 두통, 복부 통증 등이 있으며 신독성이 용량 의존적으로 나타난다.

Tenofovir(비리어드[®])는 만성 B형 간염 및 HIV감염치료제로 사용된다. Adefovir와 유사한 구조, 비슷한 작용 기전을 가지며 교차내성을 나타낸다. 1일 1회, 300mg (또는 tenofovir disoproxil로 245mg)투여하고 주요 부작용으로 두통, 비인두염, 오심, 피로, 복부 통증, 설사, 어지러움증 등이 있다.

Telbivudine(세비보[®])는 pyrimidine nucleoside 유도체로서 바이러스 역전사효소와 DNA 중합효소를 경쟁적으로 억제한다. 1일 1회 600mg 투여하고 신기능에 따른 용량조절이 필요하다. Lamivudine보다는 낮게 발현하지만, 다른 항바이러스제에 비하여 내성이 흔하게 나타나는 점이 Telbivudine 치료의 제한점이다. 임신부 투여 안전성 등급 B(FDA category B)로 산모에서 항바이러스 요법이 필요한 경우 Tenofovir와 함께 우선 선택약물에 해당한다.

Entecavir (바라크루드[®])는 HBV 중합효소를 억제하는 guanosine nucleoside로 Lamivudine에 내성을 나타내는 HBV에 효과적이다. 신기능이 정상인 초치료 환자는 1일 0.5mg, Lamivudine 내성 환자는 1일 1.0 mg 투여하고 사용하며, 신기능이 저하된 경우에는 감량 투여한다. 음식물에 의하여 약물 흡수에 영향을 받으므로, 1일 1회 공복 시(식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 투여한다. 부작용은 Lamivudine과 유사하고 nucleoside 유사체의 class effect로 젖산 혈증(lactic acidosis)이 나타날 수 있는데 심각한 간기능 저하가 있는 간경변증 환자에서 발생 위험이 증가한다.

<표 1>은 국내 시판되는 LATTE에 대한 정보를 나타내고 있다.

<표 1> 국내 시판 B형간염 치료에 사용되는 바이러스 역전사효소 억제제

	라미부딘	아데포비어	엔테카비어	테노포비어	텔비부딘
제품	제픽스® 100mg/정 20 mL/시럽	헵세라® 10mg/정	바라크루드® 1mg/정	비리어드® 300mg/정	세비보® 600mg/정
적응증	만성B형간염 HIV감염	만성B형간염 HIV감염	만성B형간염	만성B형간염 HIV감염	만성B형간염
상용량 (성인)	100mg qd	10mg qd	0.5mg qd 라미부딘 내성 의 경우 1mg qd	300mg qd	600mg qd
신장애시 용량조절	Clcr 30-49: 초회 100mg, 유지용 량 50mg qd Clcr 15-29: 초회 35mg, 유지용량 25mg qd Clcr 5-14: 초회 35mg, 유지용량 15mg qd Clcr <5: 초회 35 mg, 유지용량 1 0mg qd	Clcr 29-49: 초회 10mg q48h Clcr 10-19: 초회 10mg q72 h Clcr <10, 투석환자: 투석 후 10mg/wk	Clcr 30-49: 정 상용량의 50% Clcr 10-29: 정 상용량의 30% Clcr <10: 정상 용량의 10%, 투석후 투여	Clcr 30-49: 30 0 mg q48h Clcr 10-29: 30 0mg twice a week Clcr < 10: Not recommended	Clcr 30-49: 60 0mg q 48h Clcr <30: 투석 이 필요 없는 경우 600mg q 72h 투석환자: 600 mg q96h

4. 주의사항

- 1) 국내에서 B형 간염치료에 사용되는 역전사효소 억제제들의 특성을 파악하여 각 환자에게 가장 적절한 약물을 제시한다.
- 2) B형 간염 치료제들의 내성발현과 부작용에 대한 복약지도를 통해 안전한 약물요법이 되도록 한다.

■ 참고문헌 ■

1. Bortolotti F, Cadrobbi P, Ceivellaro C, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. Gastroenterology 1990;99:805-810.
2. Klingenstein RJ, Savarese AM, Dienstag JL. Immunoregulatory T cell subsets in acute and chronic hepatitis. Hepatology 1981;1:523.
3. Kakumu S, Fuji A, Yoshioka K, et al. Serum levels of α -Interferon and gamma-Interferon inpatients with acute and chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1989;36:97-102.
4. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2003;10:298-305.
5. 약학정보원 의약품정보 및 낱알식별정보 (<http://health.kr>)