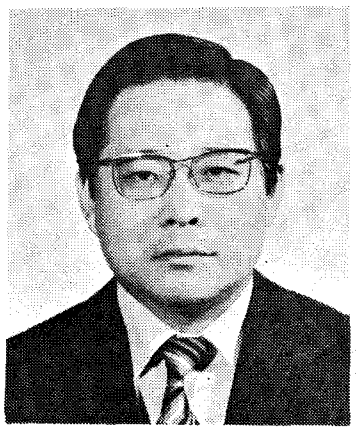
B형간염의 慢性化에 対하여

우리나라 전체인구 10~12%가 B형간염양성



奇 椿 錫
〈한양대학 의대교수〉

절대적인 안정이必需的 지나친과로는 피해야된다

I. 서론

B형 감염임상상은 여러가지가 있으나 만성화하여 무서운 합병증인 간경화나 간암으로 이행하고 있고 우리나라는 특별히 B형 간염 오염지역으로 전체인구의 10-12%가 양성이어서 국민보건적 측면에서 중요성이 커가고 있다. 이러한 심각성 때문에 우선 B형 간염에 대하여 알아보고 그 치료와 예후에 대하여 알아보고자 한다.

II. B형 감염이란?

B형 간염은 DNA바이러스 일종인 B형 바이러스의 감염으로 간에서 병리조직학적 염증반응과 아울러 임상증상이 나타나는 것을 말한다.

임상증상은 매우 다양하여 전혀 증상이 없는 경우부터 시작하여 전격성 간염으로 빠져 사망에 이르는 경우도 있다. 보통 3분지 1에서 급성간염처럼 나타나고 나머지에서는 언제 병이 시작되었는지 잘모르는 경우가 많다. 가장 많이 호소하는 증상은 『피곤함』을 느끼는 것이다.

그 외에도 심한 경우는 황달이 나타날 수 있으며 식욕감퇴, 약간의 열도 나타날 수 있다. 10-20%에서는 간염증세외에도 혈중에 떠다니는 항원항체 복합체에 대한 면역학적 반응으로 무월경, 복통, 관절통, 피부발진, 여드름, 홍반결절, 늑막염, 심낭염, 빈혈, 구강및 결막건조등이 나타날 수도 있다.

A형 간염과 비교해보면 대개 잠복기가 길어서 50일에서 160일정도이며 계절적 발생을 보면 A형은 겨울철에 집중하고 어린이들에 호발하는 것과는 달리 모든 계절에 나타나고 주로 청장년층에 많으나 전연령에서 나타날수 있다. A형 간염은 모두 급성에서 스스로 치료되는 병이나 B형에서는 약 10%정도에서 만성으로 이행된다.

III. 전파경로

감염 경로로는 수혈이나 의료종사자들이 감염된 자를 다룰때 감염되거나 경구적으로 감염되며 산모가 보균자인경우 신생아에서 수직감염을 일으킬수 있다. 비 경구적으로 감염될때는 약 50분의 1의 소량으로도 감염이 가능하다. 사람의 체액 모든곳에 B형 바이러스가 존재할 수 있다. 즉 혈액, 소변, 대변, 모유, 눈물, 월경혈, 정액, 담즙, 위액, 침, 질분비물, 뇌척수액, 활액 낭액, 탯줄의 혈액에 존재한다.

B형간염 오염지역에서의 전파경로는 경구적보다는 수직감염의 경우가 많이 차지한다. 대개 임신 3기와 생후 1-2개월사이에 어머니로부터 감염되고 있는 것으로 밝혀졌다.

경구적인 것으로는, 감염된 피로 수혈한경우, 혈액투석, 문신새길때, 침맞을때, 약물중독 환자들이 주사기를 공유 사용하는 경우, 의료직종에 근무한 사람이 실수로 찔렸을때 등이다. 보통 생활중에는 점막이나 피부에 상처가 있는 경우, 장난감, 면도기, 치솔을 공유할때도 생길수 있다.

IV. 혈청학적 표식자

B형 간염바이러스는 거의 인간에게만 감염을 일으키고 우리몸에서는 세포중 주로 간세포에 집중하여 간염증을 일으킨다.

간염 바이러스의 표식자인 HBsAg양성 혈청을 전자현미경으로 관찰하면 3가지 입자 즉 직경이 20nm인 구형입자와 직경이 20nm길이가 20nm-200nm인 관형입자, 그리고 직경이 42nm인 이중껍질로 되어있는 Dane입자 즉 viron이다. Dane입자를 제외한 두 입자는 바이러스에서 유리된 표피물질이다.

Done입자에 대하여 살펴보면 외부에는 표피성분인 HBsAg을 가지고 있고 내부에는 핵성분인 HBcAg을 가지고 있다. 이 핵성분들의 조성은 바이러스의 증식에 관여하는 DNA를 가지고 있다. HBsAg는 Dane입자 한개당 100-1000개를 가지고 있으며 B형 간염일때의 혈중에는 약 500μg/ml의 BbsAg가 발견된다.

제 3의 항원으로 HBeAg를 가지고 있다. HBsAg 양성혈청에서만 발견되는데 이것은 고형입자가 아니고 용해성이며 HBsAg와는 면역학적으로 생화학적으로 뚜렷이 구별되며 B형 바이러스의 내부물질 또는 대사산물의 일종으로 생각된다.

V. B형간염의 만성화

B형 간염의 만성화에 대해서는 아직까지 규명되지는 않았으나 B형 간염 바이러스의 아형과는 별관계가 없고 전염경로나 각 개인의 면역기능과 관계있는 것으로 생각된다.

B형 간염의 자연경과는 스펙트럼처럼 다양하나 성인에서 초감염된 경우는 특별한 치료없이도 6개월 이내 완전하게 치료되는 경우가 통상이나 일부에서는 계속 남아있게 되는데 병이 있는 한에는 HBsAg이 양성으로 나타난다. HBsAg이외도, DNA복제효소나 HBcAg, DNA등이 높은 수치로 나타난다. DNA복제효소가 지속되는 환자중 50%에서 나타나며 5%-10%에서는 높은 수치를 나타낸다. 이런 환자의 간 생검에서 HBcAg를 모든 환자에게 쉽게 찾아낼수 있다. anti-HBc는 만성으로 지나가는 경우 HBsAg양성인 경우는 지속적으로 증가되어 있다.

만성화는 어릴때 감염될수록 많아지며 그외 요소로는 유전적 소인이 있을것으로 생각이 되어진다. 가계도조사에서 상염체성 열성으로 유전되는 경향이 있음을 밝혀냈다. 어떤 경우는 HLA type과도 연관된다고 하나 확증된 것은 아니다.

면역기능이 억제되었을때 만성화가 잘되는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면 신장 투석하는 환자에게 더 많은 것으로 되어있다. 어떤 질환과 연관되어 많이 나타나는 것을 관찰할 수 있는데 다운증후군이라든가, 나병, 만성림파성 백혈병이 보통의 인구집단보다 많은 것을 알수 있다.

감염될때 바이러스의 양과 처음의 HBsAg에 대한 반응도 중요하다. 처음 황달이 있으면서 간염이 있는 경우보다는 경하게 황달없이 간염을 앓은 경우에서 만성화의 빈도가 높았다. 즉 전격성 간염같이 심각하게 앓았던 경우에 회복되면 거의 만성화되지 않고 완쾌된다. 실험적으로 바이러스의 양을 줄여서 감염을 시켰을때 잠복기가 길었고 질병이 경이하게 지나갔지만 만성화는 많은 양의 바이러스를 주입했을 때보다 많이 발생했다.

간세포에 B형 바이러스가 감염되고 세포막이 변화되면 각 특성이 단백(LSP : Liver specific protein)과 간세포막 항원(LMAg : Liver membrane antigen)등 자가 항원이 생긴것은 특발성 자기면역항원 간염에서도 나타난다. 이것은 면역계중 세포성 면역에 작용하는 T-세포 세포독성 면역의 활성에 관계하게 된다. 또한 T-helper세포는 B-림파구를 자극하여 형질세포를 통하여 여러가지 항체를 생산하게 되는데 저지항체(suppressor Ab)는 B형 바이러스의 증식을 활성화시키고 중화항체(Neutralising Ab)는 B형 바이러스를 제거해 나간다.(Antibody dependent complement mediated cytolysis)

K-세포 또한 간 특이성 단백(LSP)과 결합하여 항체의존성 세포독성(ADCC : Antibody dependent cellular cytotoxicity)로 세포를 파괴시켜서 대식세포 매개성 세포용해(Macrophage-mediated cytolysis)도 감염된 간세포 파괴와 감염원을 제거시킨다. 이와같은 면역계의 작용에 따라서 감염된 간세포가 파괴되고 또한 감염원이 제거되는데 이때 나타나는 감염의 양상은 감염원의 독성이나 양분만 아니라 감염된 간세포의 수에 의하여 좌우된다. 간세포가 모두 B형 바이러스에 감염된 경우는 전격성 간염을 또 감염된 간세포가 적은경우 급성간염을 아주 극소수의 간세포가 감염된 경우에는 불현성 간염의 양상을 나타낼 것으로 생각된다.

반면에 바이러스에 의한 항원양이 과다하여 이 항원들과 결합할 T-림파구의 기능이 결여된 경우에는 세포면역이 완전하게 되어 감염된 간세포의 파괴 또는 제거가 안됨으로 간기능 검사는 정상인데 계속적으로 HBsAg는 생성되어 보균자의 상태가 될 것이다. 또한 T-림파구가 활동성 임파구로 변화는 능력이 없거나 여러가지 체액면역 인자를 만들지 못하는 경우와 같이 T-림파구의 능력이 아주 불완전할때는 간세포의 손상도 계속되면서 B형 바이러스의 제거도 안되고 계속 생성되는 만성간염이 될것을 생각된다.

VI. 만성B형 간염의 임상적 특징

만성 간염의 임상형을 살펴보면 만성지속성 간염(CPH : chronic persistant hepatitis B) 만성염상간염(Chronic Lobular hepatitis B), 만성 활동성 간염(CAH : Chronic acute hepatitis)로 나눌 수 있다.

만성지속성 간염의 경우 진단은 간생검으로 이루어지는데 간문맥 염증이 있으나 섬유화나 간문맥 주위에는 염증이 없고 간의 전체적인 구조도 잘 보존되서 있는 경우 대부분 증상이 없고 약간의 혈청 aminotransferase의 상승이 있다. 이들의 예후는 아주좋고 만성 활동성 간염이나 간경변증으로 이행되지 않는다. 물론 치료는 필요없다.

만성염상 간염의 특징은 조직학적으로 문맥염증이 경한 반면 극소적 염상으로 염증이 존재한다는 것이다. 간경화로는 가지 않고 예후도 좋다.

만성활동성 간염은 만성 B형 간염 임상 양상중 약 25%를 차지하며 계속 간세포 손상이 생기면서 간경변으로 간다. 조직학적인 특징으로는 전체적인 간의 기능적 해부학적인 구조가 깨지며 간문맥을 넘어서 주위의 염증이 심하고 간문맥과 그주위의 간문맥을 연결하는 염증및 괴사를 관찰할 수 있다(Bridging Necrosis). 결국 진행되어 간경변으로 변화되며 예후는 나쁘다.

VII. 치 료

만성 간염 환자에서 만성활동성 간염이 약 25%정도나 되고 B형 간염의 보균자에서 간암의 발생은 정상군보다 약 300배나 높고, 사소한 간손상에도 재활성되며 진행하게 되고 치료가 안된 환자는 계속 감염원으로 작용하여 국민보건에 영향을 주므로 치료를 해야 한다.

만성활동성 간염에는 기(Stage)가 있다. 바이러스가 활동적으로 재생산되는 경우는 Replicative phase라 하고 항 바이러스 제제를 쓸때에는 Replicative phase때에나 효과가 있을 수 있다. 이것의 혈청학적 차이는 Replicative phase에서는 혈청 표식자가 HBsAg(+), HBeAg(+), HBV-DNA(+), DNA polymerase(+)이다. intergrated phase때는 HBsAg(+)이지만 나머지는 음전된다.

1) 일반요법

먼저 일반대중요법을 살펴보면 대부분의 만성 B형 바이러스 간염환자는 정상적인 생활을 할 수 있도록 확신을 주므로 자신감을 주는것이 좋다. 절대적인 안정은 필수적이며 지나친 과로는 피해야 한다.

음주는 피하는 것이 일반적으로 좋으나 포도주 2잔 정도는 일상생활에는 어려움이 없을 것이다. 특별히 단백질을 피하도록 할 필요도 없으며 염분을 제한할 필요도 없다.

2) 약물요법

약물요법을 살펴보면 보통 항 바이러스 제제와 면역조절제를 사용할 수 있다. 이러한 약물요법의 목적은 B형 바이러스를 제거하고 전염성을 약화시키며 염증성 간질환의 진행을 막는데 있으나 어떠한 약물요법도 완전한 것은 없다.

인터페론은 생산되는 세포와 기전에 따라 알파, 베타, 감마로 나누는데, B형 바이러스 감염에 효과가 있다고 한다.

인테페론이 사용되는 이유는 만성 B형 간염환자에 있어서 인터페론의 결손이 있고 인터루킨-2의 활성도도 떨어져 있는데 이것을 보완할 수 있기 때문이다. 인터페론 치료를 통하여 얻은 결론들은 다음과 같다.

1) 적어도 3-4개월의 장기적인 치료를 요하며, 2) HBeAg가 anti HBeAg로 전환되는 것이 10-30%이나 치료를 중단하면 대부분의 환자에서 HBeAg가 다시 생기고 3) 하루에 5백만내지 1천만단위의 알파 인테페론의 양의 부작용이 적으며 효과가 고용량을 쓸때와 비슷하고 4) 지역적 인종적인 차이를 가지고 있다. 즉 남성동성연애자나 동양인, 수직감염된 경우는 치료 성적이 좋지 않다. 5) 면역학적으로 장애가 있는 경우 즉 HTLV-III antibody를 가진 경우는 치료성적이% 좋지 않다. 6) 다른 치료제와의 복합사용이 효과적인 경우가 많다.

비다라빈(ARA-A)는 DNA 바이러스에 대하여 광범위하게 항 바이러스 효과가 있는 약제로 HBeAg 양성 환자에 있어서 효과는 HBV-DNA의 활성도가 떨어지고 HBeAg의 소실, HBsAg의 혈중농도가 감소되며, aminotransferase도 떨어진다.

이것의 약점은 비수용성으로 정맥내 주사로 투여해야 한다는 제한이 있다. 보통 투여기간은 3-5주간 투여한다.

아사클로비어(Acyclovir)는 만성활동성 간염환자에 있어 정맥으로 10-15mg/kg을 8시간에 걸쳐서 5-7일간 투여해 좋은 성적을 얻었다는 보고가 있다.

3) 면역조절요법

면역조절 요법에는 혈장분리반출법(plasmapheresis), 면역글로불린치료, 백신, 전이인자(Transfer factor), 면역 RNA, BCG접종, Levamisole, 면역억제제 투여등이 있다.

면역요법조절제의 사용의 이유는 만성 B형 간염의 발생, 경과, 예후 등의 숙주의 면역반응이 중요한 역활을 하고 있기 때문이다. 그러나 아직까지는 B형 간염의 면역결핍의 이유를 잘모르며 면역반응을 발전시키는 약제가 적절히 없는 제한점을 가지고 있다.

Levamisole은 구충제의 일종으로 알려졌으며, 세포면역과 체액성 면역도 촉진시킨다. 전이인자(Transfer factor)는 분자량이 10,000이하인 용해성 단백질로 T-림파구에서 생산되는 특수 항원에 대한 세포성 면역을 이관한다든가 또는 증대시키는 물질이다. 이 전이인자는 면역결핍성을 치료하는데 사용되어 왔고 바이러스 감염에 대한 특수한 세포성 면역을 갖도록 한다.

이상의 여러가지 치료방법들이 이론적으로 소개되고 있으나 현시점에서 어느하나 만족할만한 효과를 보여주는 것은 하나도 없다. 자세한 치료와 예후에 관하여서는 전문의와 상의하는게 좋겠다.