

# 소아의 B형 만성 활동성 간염에서 저용량 α-Interferon과 Thymodulin의 병용 치료 효과

경북대학교 의과대학 <sup>1</sup>소아과학교실, <sup>2</sup>간연구소

최 병 호<sup>1,2</sup> · 고 철 우<sup>1</sup>

## Combined Therapy of Alfa-Interferon and Thymodulin on Children with Chronic Active Hepatitis B

Byung-Ho Choe, M.D.<sup>1,2</sup> and Cheolwoo Ko, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine,

<sup>2</sup>Liver Research Institute, Taegu, Korea

**Purpose:** Though many antiviral or immunomodulatory agents have been used in patients with chronic HBV hepatitis, interferon is considered to be the only effective therapeutic agent so far. Among immunomodulatory agents, thymodulin, the oral form of thymosin, is currently in clinical trial. We compared the efficacy of alfa-interferon therapy alone with a combined therapy of alfa-interferon and thymodulin in children with chronic active hepatitis B.

**Method:** Twenty three children aged 4.4~13.7 years who were known to be positive for HBsAg and HBeAg in serum for at least 6 months and who had biopsy-proven chronic active hepatitis were given either combined therapy of alfa-interferon and thymodulin or alfa-interferon alone, and all children were HBV DNA positive in their serum at the beginning. Follow-ups have been done for at least 1 year after a 6 month course of therapy and clearance of viral replication markers has been evaluated.

**Results:** 1) During follow up period, 11 (48%) children were seroconverted to anti-HBe and were cleared of HBV DNA from their serum. However, 2 of them relapsed after discontinuance of interferon therapy.

2) Seroconversion occurred more frequently among those who had not been vertically transmitted, had elevated serum ALT levels and low HBV DNA levels before interferon therapy.

3) There was no significant advantage of the combined therapy with thymodulin compared to interferon therapy alone.

**Conclusion:** Combined therapy of alfa-interferon and thymodulin failed to demonstrate synergistic effect. We think that combination therapies of alfa-interferon with other antiviral or immunomodulatory agents need to be studied in order to achieve better therapeutic responses. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 1: 79~89**)

**Key Words:** Chronic hepatitis B, Interferon, Thymodulin, Children

접수 : 1998년 7월 8일, 승인 : 1998년 9월 8일

책임저자 : 고철우, 700-412, 대구시 중구 삼덕동 2가 335, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

## 서 론

만성 B형 간염은 세계적으로 특히 동아시아와 우리나라에 만연된 심각한 질환으로 간경화증과 간세포암을 일으킬 수 있다는 점에서 문제가 되고 있으며 지금까지 많은 항바이러스제와 면역조절제가 시도되었지만 아직 완전히 만족스런 치료제는 없으며 현재까지는  $\alpha$ -interferon이 가장 널리 시도되어 일정한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>.

$\alpha$ -interferon의 치료 효과는 HBeAg 및 HBV DNA의 소실을 기준으로 일반적으로 판정하며 성인의 경우 25~40%에서 효과가 있다고 보고되고 있으나 보고자에 따른 차이가 많다<sup>1)</sup>. 소아에서는 성인에 비해 만성 B형 간염의 빈도가 상대적으로 적은 관계로  $\alpha$ -interferon의 치료 효과에 관한 보고가 적으며 여러 예후 인자에 의한 치료 성적의 차이에 대한 보고도 적다.  $\alpha$ -interferon은 그 일정한 효과에도 불구하고 적용할 수 있는 환자군이 제한되어 있고 장기간 주사제로 투여되어야 하며 골수 억제, 탈모, 우울증 등의 부작용으로 소아 연령에서 광범위하게 시도되기에는 어려움이 있다. 그러나 소아의 만성 B형 간염 환자에서 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 관해를 유도하는 것이 필요할 것으로 생각하는 바 interferon 치료가 추천되는 대상 환아들에게 치료 효과를 올리면서 부작용을 최소화할 수 있는 치료에 대한 많은 연구가 되어 왔고 앞으로도 필요한 실정이다.

최근 20여년간 많은 항바이러스제와 면역조절제가 만성 B형 간염 환자에게 시도되었지만 완치 효과가 보고되고 있지는 않으며 면역조절제 중에는 현재 흉선 추출 물질인 thymosin 등의 면역증강제가 시도되어지고 있다<sup>2)</sup>. 만성 B형 간염은 HBV에 감염된 간세포를 면역계가 효과적으로 제거하지 못함에 기인한다고 생각되고 있으며 면역조절제인 thymosin의 경구 제제인 thymodulin의 투여는 숙주 면역계의 기능을 증강시켜 바이러스의 제거를 촉진하고자 함에 근거를 두고 있다. 저자들은

$\alpha$ -interferon 치료시 thymodulin을 병용하면 소아의 B형 만성 활동성 간염에  $\alpha$ -interferon 단독 치료보다 효과가 있는지를 조사해 보았다.

## 대상 및 방법

1990년 3월부터 1996년 2월까지 경북대학교병원 소아과에 입원하였던 환아 중 6개월 이상 HBsAg과 HBeAg 및 HBV DNA가 양성(1+~4+)이고, 혈청 aspartate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)치가 상승되어 있으며 간조직 검사상 만성 활동성 간염으로 확진된 환아 23명(9.8 $\pm$ 2.8세)을 대상으로 recombinant  $\alpha_2$ -interferon (Intron-A<sup>®</sup>; Schering사 또는 Intermax-alpha<sup>®</sup>; LG화학) 300만 단위(MU)(280 MU/m<sup>2</sup> $\pm$ 68; 범위: 189~448 MU/m<sup>2</sup>)를 첫 2주동안 매일 피하 주사한 후 동량을 1주일에 3회씩 6개월간 피하 주사하였다. 그 중 10명에게는  $\alpha$ -interferon 치료와 병용하여 thymodulin (싸이몬스<sup>®</sup>; 건일약품) 60 mg을 매일 복용시켰고 13명은  $\alpha$ -interferon만 투여하였으며 치료 종료 후 최소 12개월 이상 추적검사를 하였다. 양 군간의 성별, 연령, interferon 사용량, 발병기간, 조직 소견, 수직 감염 여부 및 치료 전 AST, ALT치와 HBV DNA 등의 변수에서는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

대상 환아의 연령은 interferon 투여 시작 시점을 기준으로 4.4세부터 13.7세까지(9.8 $\pm$ 2.8세)였으며 발병기간은 3.6 $\pm$ 2.8년(범위: 0.5~9.8년)이었다.

치료 시작 당시의 AST와 ALT치는 각각 189 $\pm$ 167 IU/L, 249 $\pm$ 202 IU/L였고 HBV DNA는 전예에서 양성이었다.

투여 첫 수일간 입원 상태에서 발열 등의 부작용을 관찰하였으며 혈청 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA 및 혈청 간기능검사를  $\alpha$ -interferon 투여 전과 투여 후 1개월, 3개월, 6개월에 시행하였고 투여 종료 후에도 3개월 간격으로 동일 검사를 18개월까지 계속하였다.

혈청 transaminase는 효소법을 이용한 Dimension기(Dupont사, 미국)로 측정하였고, 혈청 HBsAg,

**Table 1.** Baseline Demographic and Disease Characteristics of Seroconverted Group and Non-seroconverted Group

Seroconversion	혈청전환군	비전환군	전체대상환아
남/여	11/0	9/3	20/3
연령(yr)	9.9±2.6	9.4±3.0	9.8±2.8
Interferon양(MU/m <sup>2</sup> )	280±39	282±71	280±68
발병기간(년)	3.5±2.7	3.3±2.9	3.6±2.8
조직소견(경/중등도이상)	8/3	7/5	15/8
수직감염(유/무/불확실)	2/6/3	5/7/0	7/12/4
AST	181±175	191±185	189±16
치료전 ALT	259±220	294±247	249±202
HBV DNA	2.1±1.3	2.3±1.5	2.4±1.4
혈청전환	11명(100%)	0명(0%)	11명(48%)

NOTE. Data expressed as mean±SD. Normal values: AST, 15~37 IU/L; ALT, 30~65 IU/L. HBV DNA, range 0~4+.

anti-HBs, HBeAg, anti-HBe는 효소 면역법(enzyme linked immunoassay)으로 측정하였으며 HBV DNA는 blot hybridization법에 의하여 측정하였다.

통계처리는 SPSS 7.5를 이용하여 처리하였으며 P값은 0.05 이하를 통계학적으로 유의하다고 인정하였다. 치료군과 대조군 및 혈청전환군과 비전환군 간의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였고 이들 군들과 변수간의 유의 유무는  $\chi^2$  test (Fisher's exact test)를 이용하였으며 시간경과에 따른 AST, ALT, HBV DNA의 변화는 Wilcoxon signed test와 repeated measures of ANOVA를 이용하였다.

### 결 과

23명 전예에서 interferon 치료 중에 AST, ALT치 및 HBV DNA의 감소가 있었고 12개월째 추적검사상 9명(39%)에서 평균 3.1개월째에 HBeAg이 anti-HBe로 혈청전환이 생겼으며 18개월째 추적검사에서는 이 중 2명에서  $\alpha$ -interferon 중단 후 8개월과 9개월에 HBeAg이 다시 나타났고 또 다른 2명에서 추가로 혈청전환이 생겨서 전체적으로는

23명의 환아 중 11명(48%)에서 혈청전환이 생겼고 (Table 1) 재발한 2명을 빼면 최종 성적은 9명(39%)이 된다. 혈청전환군과 비전환군 모두에서 12개월 추적 검사상 AST, ALT, HBV DNA의 감소가 있었으며( $P < 0.05$ , Wilcoxon signed test) 치료 후 시간이 지남에 따라 두 군 간의 HBV DNA의 유의한 차이가 관찰되었다( $P < 0.01$ , repeated measures of ANOVA)(Fig. 1A, 1B, 2).

수직 감염이 있는 7례 중 2예(29%)에서 혈청전환이 생긴 반면 수직 감염이 없는 12예 중 6례(50%)에서 혈청전환이 생겼고 수직 감염이 없거나 불확실한 경우는 16례 중 9예(56%)에서 혈청전환이 생겼다. 출생 당시 어머니가 HBsAg 양성이었거나 출생 당시에는 몰랐지만 환아가 2세 이전에 어머니가 HBsAg 양성임을 알았던 경우를 수직 감염자로 분류하였고 가족 중에 HBsAg을 가지고 있지 않거나 가지고 있더라도 환아가 7세 이후에 가지게 된 경우는 수직 감염이 없는 군으로 분류하였으며 기타의 경우는 수직 감염이 불확실한 군으로 분류하였다.

$\alpha$ -interferon 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이하인 경우 8례 중 3례(38%)에서 혈청전환이 있

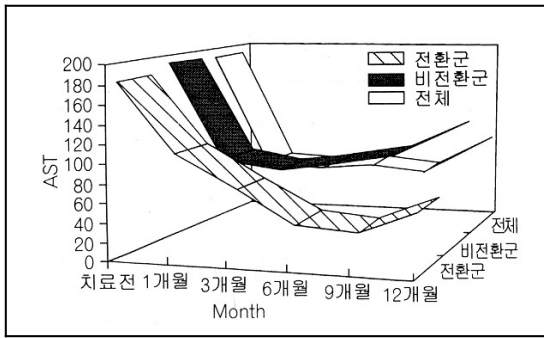


Fig. 1A. Initial and follow-up AST levels in 23 treated children.

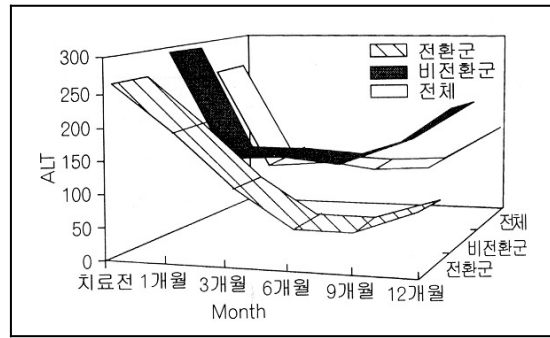


Fig. 1B. Initial and follow-up ALT levels in 23 treated children.

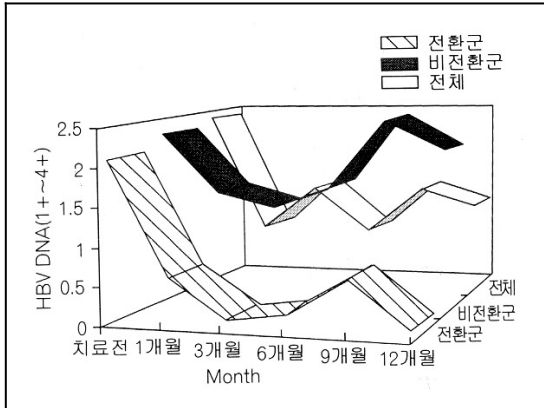


Fig. 2. Initial and follow-up HBV DNA levels in 23 treated children.

었는데 비해 2배 이상이었던 경우는 15예 중 8례 (53%)에서 혈청전환이 있었다.

$\alpha$ -interferon 치료 전의 HBV DNA가 3+ 이상이었던 경우는 12예 중 5예(42%)에서 혈청전환이 있었는데 비해 1+ 이었던 경우는 11례 중 6례(55%)에서 혈청전환이 있었다.

B형 만성 활동성 간염의 조직 소견 중 문맥주위의 염증도가 경증인 경우 15예 중 8례(53%), 중등도 이상인 경우 8례 중 3례(38%)에서 혈청전환이 생겼으나 통계적 의의는 없었다.

B형 만성 활동성 간염 환자 23례 중 10례에게 thymodulin을 병용하여 투여하였으나 10례 중 5예

Table 2. Baseline Demographic and Disease Characteristics of Combined Therapy Group and Interferon Monotherapy Group

	Thymodulin	병용군 (대상군)	비병용군 (대조군)	전체 환자
남/여		8/2	12/1	20/3
연령 (yr)		10.4±2.6	9.4±3.0	9.8±2.8
Interferon양(MU/m <sup>2</sup> )		277±66	282±71	280±68
발병기간(년)		3.9±2.9	3.3±2.9	3.6±2.8
조직소견(경/중등도이상)		6/4	9/4	15/8
수직감염(유/무/불확실)		3/5/2	4/7/2	7/12/4
AST		186±149	191±185	189±167
치료전 ALT		192±109	294±247	249±202
HBV DNA		2.5±1.4	2.3±1.5	2.4±1.4

NOTE. Data expressed as mean±SD. Normal values: AST, 15~37 IU/L; ALT, 30~65 IU/L. HBV DNA, range 0~4+.

**Table 3.** Therapeutic Response between Combined Therapy Group and Interferon Monotherapy Group

	Thymodulin	병용군 (대상군)	비병용군 (대조군)	전체 환자
치료 6개월	AST	70±61	62±43	66±51
	ALT	93±103	83±62	87±82
혈청전환 시기(월)	HBV DNA	1.1±1.5	0.6±0.9	0.8±1.2
	HBV DNA 소실	1.8±1.3	1.5±0.8	1.6±1.0
	HBeAg 소실	6.4±6.7	5.2±6.1	5.7±6.1
혈청전환	anti-HBe 출현	6.2±6.8	6.5±8.8	6.4±7.6
		5명(50%)	6명(46%)	11명(48%)

NOTE. Data expressed as mean±SD. Normal values: AST, 15~37 IU/L; ALT, 30~65 IU/L. HBV DNA, range 0~4+.

(50%)에서 혈청전환이 있었으며 이는 대조군인  $\alpha$ -interferon 단독 치료 시의 13례 중 6례(46%)와 비교할 때 통계적인 의의를 찾을 수 없었으며 치료 후 양 군간의 AST, ALT, HBV DNA의 유의한 차이도 없었다(Table 2, 3).

**고찰**

B형 간염 바이러스(HBV) 감염에 관련된 간 손상은 숙주의 면역 반응에 기인한다<sup>3)</sup>. HBV가 간세포 내에서 증식하여 세포 표면에 HBV 항원이 나타나면 세포독성 T-림프구(cytotoxic T-lymphocyte)가 이 항원을 공격하여 간세포 괴사를 초래하게 된다<sup>4)</sup>. Interferon은 바이러스 감염 초기에 숙주 세포에서 생성되는 당단백질의 일종으로 생성 세포에 따라서  $\alpha, \beta, \gamma$ -interferon으로 나누어지며 바이러스의 단백 합성을 억제하여 바이러스의 증식을 막는 항바이러스 작용과 감염 세포막의 HLA I 항원의 발현을 증폭시켜 세포독성 T-림프구의 활성을 증가시키는 면역조절 작용 등이 있는 것으로 알려져 있다<sup>3,5)</sup>. 또한  $\alpha$ -interferon에 반응한 만성 B형 간염의 경우 간조직의 섬유화 정도의 호전에는 효과가 없더라도 괴사-염증 등급은 낮아져서 조직학적 호전을 보임이 알려져 있다<sup>6)</sup>.

$\alpha$ -interferon의 치료 효과는 HBeAg 및 HBV DNA의 소실을 기준으로 일반적으로 판정하며 성

인의 경우 25~40%에서 효과가 있다고 보고되고 있으나<sup>1)</sup> 보고자에 따른 차이가 많으며 우리나라 성인의 보고에서도 보고자에 따라 25~60%로 다양하게 나타나는데 연구 기간과 대상 환자가 표준화되어 있지 않았기 때문에 각 연구간 결과의 단순 비교는 곤란하다<sup>7-9)</sup>. 만성 B형 간염 환자의 HBeAg의 자연 음전율은 대상 환자군과 지역에 따라 연간 3~25%로 다양하게 보고되어 있으며<sup>10,11)</sup> Lok 등<sup>12)</sup>이 142명의 중국인 만성 HBV 감염자 중에 HBeAg 양성자를 2년간 추적해 본 결과 연령이 증가함에 따라 자연 음전율도 의미있게 증가하여 10대에서는 2년째에 13.5%, 30~60세에는 45~66%의 자연 소실을 보여 주었다. Lok 등<sup>12)</sup>의 연구에서 중국인 10대의 연간 자연 음전율이 7%정도였고 10세 이하에서는 11명의 환자 중 1명도 자연 음전이 일어나지 않았던 것에 반해 Ruiz-Moreno 등<sup>13)</sup>은 6개월에서 14세 사이의 스페인 만성 B형 간염 환자의 추적 연구에서 연간 자연 음전율이 14%로 보고하였다. 또한 Bortolotti 등<sup>14)</sup>은 1~13세 사이의 이태리 만성 B형 간염 환자 76명의 1~12년 장기 추적 연구에서 70%에서 자연 음전이 생겼고 대부분이 생화학적 관해 상태를 계속 지속하여 간염의 활동 저하와 소실을 시사해 주었으며 만성 활동성 간염 환자인 경우에는 연간 19%에서 자연 음전이 생겼다고 보고하였다. 이러한 사실에 비추어 볼 때 주산기 수직 감염이 주요 전파 경로

인 동아시아인과 수평 감염이 주요 전파 경로인 서구인 사이에는 연령에 따른 HBeAg의 음전율에 차이가 있을 것이고 우리나라의 HBeAg 음전율은 중국인과 비슷할 것으로 예상된다<sup>11)</sup>. 본 연구에서는 23명의 환자 중  $\alpha$ -interferon 치료 종료 후 최소 12개월 추적 검사 중 11명에서 HBeAg의 음전과 anti-HBe의 양전이 생겼고 HBV DNA는 소실되었으며 이 중 2예에서 interferon 중단 후 8, 9개월째에 재발하여서 전체적으로 39%에서 혈청전환이 되어  $\alpha$ -interferon이 만성 B형 간염 환자에서는 자연 음전율을 감안하더라도 일정한 효과가 있을 것으로 생각한다. 또 치료 후 시간이 지남에 따라 혈청전환군, 비전환군 간의 HBV DNA의 유의한 차이가 관찰되었고, 또한 AST, ALT, HBV DNA는 혈청전환군, 비전환군 모두에서 의미있게 감소하는 것을 보여 주어 혈청전환 유무를 떠나서 보더라도  $\alpha$ -interferon 치료가 만성 활동성 간염 환자에서 HBV의 증식을 억제하는 측면에서는 효과가 있는 것임을 보여 주고 있다.

만성 B형 간염 환자의 대상 선정에 있어 어떤 경우에 혈청전환이 잘 일어나고 또 어떤 경우에 전환이 되지 않는가에 대해서는 많은 연구가 있어 왔다. 일반적으로 interferon 치료에 대한 효과가 좋은 경우로는 백인, 여성, 젊은 연령, 발병 기간이 짧거나 최근 감염, 간병변이 활동성 간염일 때, 치료 시작시 ALT치가 높고 HBV DNA가 낮을 때, 면역 상태가 양호할 때 등을 들고 있으며 이미 많은 연구에서 치료 시작시의 높은 AST, ALT치와 낮은 HBV DNA 수준을 interferon에 잘 반응하는 예측 인자로 공통되게 제시하였다. 소아에서는 성인에 비해 만성 B형 간염의 빈도가 상대적으로 적은 관계로  $\alpha$ -interferon의 치료 효과에 관한 보고가 적으며 여러 예후 인자에 의한 치료 성적의 차이에 대한 보고도 적다.

일반적으로 서양인에 비해 아시아인의 만성 B형 간염에서 interferon의 치료 효과가 낮은 이유로서는 수직 감염과 영유아기 감염이 아시아인의 주된 감염 경로이며 발병기간이 길다는 점을 들고 있다<sup>15)</sup>. HBV의 감염 기간이 길수록 HBV가 숙주

genome에 융합이 많이 생겨 결과적으로 interferon의 효과는 떨어질 것<sup>15)</sup>, 수평 감염이 주가 되는 서구에서는 소아나 성인이나 감염 기간에 영향을 미치는 인자가 없으므로 HBeAg의 연간 자연 음전율도 비슷할 것이고 interferon의 치료 성적도 비슷할 것이다. 반면에 수직 감염된 소아의 경우에는 수직 감염에 의한 성인 환자보다는 감염 기간이 짧으므로 interferon의 치료 성적이 좋아야 할 것이나 Lok 등<sup>12)</sup>의 연구를 감안한다면 HBeAg의 자연 음전율이 성인에서 더 높기 때문에 소아에서의 치료 성적에 많은 영향을 미칠 것이다. 그러나 소아에서도 치료를 받는 군의 상당수는 HBeAg의 자연 음전이 임박하여 ALT치가 현저히 증가된 군을 포함하고 있다고 할 수 있으므로 결국 interferon의 치료 효과는 수직 감염된 소아에서도 성인에서와 비슷하게 나올 수도 있으리라 생각한다. Lai 등<sup>17)</sup>과 La Banda 등<sup>18)</sup>의 중국 및 스페인 소아를 대상으로 한 초기의 보고에서는 8%와 33%의 낮은 효과를 보였다. Lai 등<sup>16,17)</sup>의 보고에서는 interferon 치료군과 대상군 모두 8%의 저조한 성적을 내었는데 이는 ALT치가 정상인 중국인 소아 HBV 보유자를 대상으로 하였기 때문이라고 생각하였으나 La Banda 등<sup>18)</sup>은 ALT치가 증가된 스페인의 B형 만성 활동성 간염 환자를 대상으로 interferon을 시도한 결과 치료군의 33%, 대조군의 25%에서 HBeAg의 음전이 있었고 두 군간의 유의한 차이는 없었으므로 소아를 대상으로 한 초기의 이 두 보고서는 많은 관심과 논쟁을 불러 일으켰다. 수직 감염의 경우 이 시기의 면역 체계가 미숙한 데다가 태반을 통해 전달된 anti-HBcIgG가 면역 반응을 조절하여 HBV에 감염된 세포를 피사로부터 보호하여 생존할 수 있도록 하는 듯하다<sup>19)</sup>. 즉 anti-HBcIgG가 HBeAg과 결합하여 세포독성 T-림프구를 억제하게 되므로 HBV immune tolerance를 유발하게 된다고 할 수 있다<sup>20)</sup>. HBV immune tolerance 시기의 환자들에서는 interferon이 치료 효과가 없으므로 정상의 혈청 ALT치를 보이는 환자에서는 추적 관찰만 정기적으로 시행하면 되겠다<sup>16,21)</sup>. 또한 윤 등<sup>22)</sup>은 HBeAg이 양성인 만성 B형

간염 환자라 할지라도 생화학적 간기능치가 상승된 경우에는 향후 간기능의 악화 및 간경변으로의 진행 위험이 높을 것이나, 정상 혈청 ALT치를 지속적으로 유지하는 경우의 예후는 HBeAg이 음성인 환자군과 차이가 없을 것이라고 하였다. 본 연구에서도 23명의 환자 중 수직 감염이 있는 7례 중 2례(29%)에서 혈청전환이 생긴 반면 수직 감염이 없는 12례 중에서는 6례(50%)에서 혈청전환이 생겼고 수직 감염이 없거나 불확실한 경우는 16례 중 9례(56%)에서 혈청전환이 생겨 수직 감염 유무는 혈청전환과의 상관관계가 밀접하다고 생각한다.

혈청 ALT치가 간기능 부전의 진행 정도와 직접적인 비례 관계는 없더라도 ALT치의 상승은 HBV의 증식과 매우 밀접한 상관 관계가 있음이 잘 알려져 있다. 그런데 interferon에 높은 반응을 예견하는 인자들인 높은 혈청 ALT치와 낮은 HBV DNA를 동시에 보이는 시기는 HBV 감염의 자연사에서 immune elimination 시기의 끝부분으로 자연적인 혈청전환기에 있는 환자들이라는 것을 알 수 있다<sup>21)</sup>. 그러므로 interferon은 HBeAg의 자연 음전 가능성이 높은 환자들에서 주로 효과가 있음을 시사하며  $\alpha$ -interferon 치료 전의 ALT치가 높고 HBV DNA가 낮은 환자의 상당수는 자연적인 혈청전환 시기에  $\alpha$ -interferon 치료를 받았다고 할 수 있으므로  $\alpha$ -interferon의 장기적인 효과를 알아보기 위해서는 치료 시작부터 ALT치가 높고 HBV DNA가 낮은 환자와 같은 조건의 대조군을 둔 장기적인 연구가 필요하다고 생각한다. 그러나 조직 검사로 만성 활동성 간염으로 진단 후에 수년간의 추적 관찰 기간 동안 이미 일정한 효과가 있는 것으로 알려져 있는  $\alpha$ -interferon 치료를 하지 않고 대조군으로 방임하기 또한 쉽지 않아 대조군 설정이 매우 어려운 것이 현실적인 문제이다. 우리나라 소아의 만성 간염에서 interferon의 치료 효과에 대한 연구도 과거 수차례 발표되었으나 대상군의 부족 또는 대상군 선정의 오류, 대조군의 부재 또는 선정의 오류, 치료군과 대조군의 추적 연구 기간의 불일치 등의 오류 요소로 인하여 그 치료 성적의 차이가 심하였다<sup>23-26)</sup>. 최근 Sokal 등<sup>27)</sup>이 다

국적 연구로 144명의 만성 B형 간염 환자를 interferon 투여군과 대조군으로 나누어 대조 연구를 한 결과 대상군의 26%와 대조군의 11%에서 치료 시작 24주동안에 혈청전환이 일어났으며 48주 추적 결과 대상군의 33%에서 혈청전환이 생겼다고 보고하였다. 성인의 경우에도 Wong 등<sup>28)</sup>은 837명의 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 15개 임상 시험 결과를 meta-analysis를 통해 분석한 결과 치료군의 33%에서 HBeAg이 소실되었으며 대조군의 12%에서도 동일한 관찰 기간 동안에 자연적으로 HBeAg이 소실되었다고 보고하였다. 또한 Niederau 등<sup>29)</sup>은 HBeAg 양성 환자를 50개월 이상 장기 추적 조사해 본 결과 치료군의 51%와 대조군의 28%에서 HBeAg이 소실되었다고 보고하였다.

본 연구에서도  $\alpha$ -interferon 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이하인 경우 8례 중 3례(38%)에서 혈청전환이 있었는데 비해 2배 이상이었던 경우는 15례 중 8례(53%)에서 혈청전환이 있어서  $\alpha$ -interferon 치료 전의 높은 ALT치가 좋은 치료 효과를 예측하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 치료 전의 HBV DNA가 3+ 이상이었던 경우는 12례 중 5례(42%)에서 혈청전환이 있었는데 비해 1+이었던 경우는 11례 중 6례(55%)에서 혈청전환이 있어서  $\alpha$ -interferon 치료 전의 낮은 HBV DNA가 좋은 치료 효과를 예측하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이하이고 HBV DNA가 3+ 이상이었던 경우는 7명 중 2명(29%)에서만 혈청전환이 된 데 비해 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이상이고 HBV DNA가 1+이었던 경우는 11명 중 6명(55%)에서 혈청전환이 되어서  $\alpha$ -interferon 치료 전의 낮은 HBV DNA와 높은 ALT치가 좋은 치료 효과를 예측하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 특이한 것은 수직 감염이 아니었던 경우  $\alpha$ -interferon 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이상이고 HBV DNA가 1+이었던 경우는 8명 중 4명(50%)에서 혈청전환이 생긴 반면 수직 감염인 경우이면서 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이상이고 HBV DNA가 3+ 이상이었던 경우는 4명 중 0명

(0%)에서 혈청전환이 일어났다. 물론 대상 환자의 수가 적어 통계적 의의는 찾을 수 없었지만 대상 환자의 설정이  $\alpha$ -interferon 치료의 성적에 절대적인 기여를 할 수 있을 것으로 생각한다. 만성 B형 간염 환자에서 interferon 치료의 예후 인자 분석을 위한 다중 로짓 회귀 분석은 표본수의 부족 등으로 실시할 수 없었다. 단지 저자들은 이 연구가 만성 간염이 만연한 우리나라에서 향후 소아 간염 환아들을 대상으로 interferon의 장기적인 치료 효과를 알기 위해 대조군을 둔 다기관 meta-analysis를 시도할 때에 기초 자료로 활용되기를 기대하는 바이다.

최근 20여년간 많은 항바이러스제와 면역조절제가 만성 B형 간염 환자에 시도되었다. 면역조절제 중 levamisole, BCG, picibanil, interleukin-2, corticosteroid는 효과가 없는 것으로 밝혀졌으며 항바이러스제 중에서 acyclovir, dideoxynucleosides, suramin, zidovudine, ganciclovir, adenine arabinoside (Ara-A)는 효과가 없거나 심한 부작용을 초래하는 것으로 밝혀졌다<sup>2)</sup>. HBV의 DNA polymerase가 역전사효소로 작용하여 HBV의 증식이 일어난다는 사실이 밝혀짐에 따라 새로운 항바이러스 치료제로서 역전사효소 억제 효과가 있는 경구용 nucleoside analogue인 lamivudine과 famciclovir가 최근에 관심을 끌고 있으나 FDA 허가를 위한 임상시험 중에 있으며 장기적인 효과와 안전성 여부에 관심이 집중되고 있다<sup>30)</sup>.

Thymosin- $\alpha$  1은 송아지의 흉선 추출액으로서 T 림프구의 활동과 lymphokine의 생산을 조절하고<sup>31)</sup> lymphoid 계열에 면역조절 작용을 가지는 것뿐 아니라 항바이러스 작용도 가진다<sup>32)</sup>. 또한 HBV-transfected HepG2 세포에서 종양의 성장을 억제하였다<sup>33)</sup>. Mutchnick 등<sup>34)</sup>이 1991년에 만성 B형 간염 환자 12명 중 대상군 7명에게 thymosin을 투여한 결과 6명에게서 HBV DNA가 소실되고 대조군은 5명 중 1명에서만 HBV DNA가 소실되었다고 보고하면서 thymosin 치료가 간염의 소실과 HBV의 증식을 차단할 수 있을 것으로 제시하였으나 검증된 자료가 부족할 뿐만 아니라 우리나라 소아에

대한 자료도 없다. 만성 B형 간염은 HBV에 감염된 간세포를 면역계가 효과적으로 제거하지 못함에 기인한다고 생각되고 있으며 면역조절제인 thymosin의 경구 제제인 thymodulin의 투여는 숙주 면역계의 기능을 증강시켜 바이러스의 제거를 촉진하고자 함에 근거를 두고 있다. 저자들은 B형 만성 활동성 간염 환자 23례 중 10례를 대상으로  $\alpha$ -interferon치료시 thymodulin을 병용한 결과 그 중 5례(50%)에서 혈청전환이 있었으며 이는 대조군인  $\alpha$ -interferon 단독 치료시의 13례 중 6례(46%)와 비교할 때 통계적인 의의를 찾을 수 없었다. 소아의 만성 B형 간염 환아에서 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 관해를 유도하는 것이 필요할 것으로 생각하지만 interferon을 적용할 수 있는 환자군이 제한되어 있는 까닭에 향후 적절한 환자군의 선택과 더불어 더 많은 환아를 대상으로 interferon과 다른 종류의 항바이러스제, 면역조절제, nucleoside analogue 등과의 병용 치료 연구가 더 좋은 치료 결과를 얻기 위해 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목적:** 만성 B형 간염 환자의 치료에 많은 항바이러스제와 면역조절 물질이 시도되었지만 현재까지는  $\alpha$ -interferon만이 일정한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 또 면역조절제 중에는 현재 thymodulin 등의 면역증강 물질이 시도되어지고 있다. 저자들은 interferon 치료시 thymodulin을 병용하면 소아의 B형 만성 활동성 간염에 interferon 단독 치료보다 효과가 있는지를 조사해 보았다.

**대상 및 방법:** 1990년 3월부터 1996년 2월까지 경북대학교병원 소아과에 입원하였던 환자 중 6개월 이상 HBsAg과 HBeAg 및 HBV DNA가 양성(1+~4+)이고, 혈청 AST와 ALT치가 상승되어 있으며 간조직 검사상 만성 활동성 간염으로 확진된 환자 23명(9.8±2.8세)을 대상으로 recombinant  $\alpha$ -interferon 300 MU(280 MU/m<sup>2</sup>±68; 범위: 189~448 MU/m<sup>2</sup>)를 주 3회씩 6개월간 피하 주사하였다.



그 중 10명에게는 thymodulin 60 mg을 매일 복용시켰고 13명은  $\alpha$ -interferon만 투여하였으며 치료 종료 후 최소 12개월 이상 추적 검사를 하였다. 양군간의 모든 변수에서 통계학적 유의차는 없었다.

**결 과:**

1) 23명 전예에서 interferon 치료 중에 AST, ALT 및 HBV DNA의 감소가 있었고 12개월째 추적 검사상 9명(39%)에서 평균 3.1개월째에 HBeAg과 anti-HBe의 혈청전환 및 HBV DNA의 음전이 생겼으며 18개월째 추적검사에서는 이 중 2명에서  $\alpha$ -interferon 중단 후 8개월과 9개월에 HBeAg이 다시 나타났고 또 다른 2명에서 추가로 혈청전환이 생겨서 전체적으로는 23명의 환자 중 11명(48%)에서 혈청전환이 생겼고 재발한 2명을 빼면 최종 성적은 9명(39%)이 된다.

2) 수직 감염이 있는 7례 중 2례(29%)에서 혈청전환이 생긴 반면 수직 감염이 없는 12례 중 6례(50%)에서 혈청전환이 생겨 수직 감염 유무는 혈청전환과의 상관 관계가 밀접하다고 생각한다.

3)  $\alpha$ -interferon 치료 전의 ALT치가 정상치의 2배 이하인 경우 8례 중 3례(38%)에서 혈청전환이 있었는데 비해 2배 이상이었던 경우는 15례 중 8례(53%)에서 혈청전환이 있어서  $\alpha$ -interferon 치료 전의 높은 ALT치가 좋은 치료 효과를 예측하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

4)  $\alpha$ -interferon 치료 전의 HBV DNA가 3+ 이상이었던 경우는 12례 중 5례(42%)에서 혈청전환이 있었는데 비해 1+ 이었던 경우는 11례 중 6례(55%)에서 혈청전환이 있어서  $\alpha$ -interferon 치료 전의 낮은 HBV DNA가 좋은 치료 효과를 예측하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

5) B형 만성 활동성 간염 환자 23례 중 10례에게 thymodulin을 병용하여 투여하였으나 10례 중 5례(50%)에서 혈청전환이 있었으며 이는 대조군인  $\alpha$ -interferon 단독 치료 시의 13례 중 6례(46%)와 비교할 때 통계적인 의의를 찾을 수 없었다.

**결 론:** 면역조절 물질인 thymodulin의 투여로써 숙주 면역계의 기능을 증강시켜 바이러스의 제거를 촉진하고자 소아의 B형 만성 활동성 간염에  $\alpha$ -

interferon 치료시 thymodulin을 병용하여 치료하였으나  $\alpha$ -interferon 단독 치료보다 더 효과가 있다고 볼 수는 없었으며 향후 더 많은 환아를 대상으로 한 interferon과 다른 종류의 항바이러스제 및 면역조절제 등과의 병용 치료 연구가 더 좋은 결과를 얻기 위해 필요할 것으로 생각한다.

**참 고 문 헌**

- 1) Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113: 1660-7.
- 2) James DG. Drug therapy in patients with chronic type B hepatitis. *J Formos Med Assoc* 1995; 94 Suppl 1: S1-9.
- 3) Jonas MM. Interferon- $\alpha$  for viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 93-106.
- 4) Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 14-21.
- 5) Stiehm ER, Kronenberg LH, Rosenblatt HM. UCLA conference. Interferon: Immunobiology and clinical significance. *Ann Intern Med* 1982; 96: 80-93.
- 6) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. Randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
- 7) 박재용, 탁원영, 김성록, 김은영, 광규식, 최용환 등. B형 간염 바이러스에 의한 만성활동성 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료 효과. *대한소화기병학회지* 1990; 22: 310-6.
- 8) 최예원, 박승욱, 김규태, 조호준, 고순희, 김동규 등. 만성 B형 간염환자에서 알파 인터페론의 용량에 따른 치료 효과. *대한내과학회잡지* 1991; 41: 37-42.
- 9) 한광협, 김경희, 홍성표, 김원호, 전재윤, 이상인 등. 만성 B형 활동성 간염 환자에서 Prednisolone 이탈 요법후의 알파인터페론 병용투여의 치료 효과. *대한내과학회잡지* 1990; 39: 299-307.
- 10) Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 84: 216-9.
- 11) 윤정환, 이풍렬, 이효석, 김정룡. 우리나라 B형 만

- 성 간염 환자에서의 자연 HBeAg 음전을 및 그 결정 인자. 대한소화기병학회지 1992; 24: 1313-19.
- 12) Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
  - 13) Ruiz-Moreno M, Camps T, Aguado JG, Porres JC, Oliva H, Bartolomé J, et al. Serological and histological follow up of chronic hepatitis B infection. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1165-9.
  - 14) Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Ruge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805-10.
  - 15) Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Management of chronic viral hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 365-75.
  - 16) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987; 2: 877-80.
  - 17) Lai CL, Lin HJ, Wu PC. Recombinant alpha 2-interferon treatment in children with chronic hepatitis B [Letter]. *Lancet* 1988; 1: 762.
  - 18) La Banda F, Ruiz MM, Carreno V, Bartolome J, Gutiez J, Romony CS, et al. Recombinant alpha 2-interferon treatment in children with chronic hepatitis B [Letter]. *Lancet* 1988; 1: 250.
  - 19) Scully LJ, Lever AM, Yap I, Pignatelli M, Thomas HC. Identification of factors influencing response rate to antiviral therapy of chronic hepatitis B virus infection. A review of the efficacy of adenine arabinoside and lymphoblastoid interferon in the Royal Free Hospital studies. *J Hepatol* 1986; 3 Suppl 2: S291-9.
  - 20) Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6599-603.
  - 21) Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
  - 22) 윤정환, 이효석, 김정룡. 지속적으로 HBeAg 양성인 B형 만성 간염 환자에서의 생화학적 간기능 검사치의 높은 관해율. 대한소화기병학회지 1993; 25: 1206-10.
  - 23) 김희경, 최성민, 고철우, 이건수, 구자훈, 안두홍. 소아의 B형 만성활동성간염에 대한 Low-Dosage Alpha Interferon의 치료 효과. *소아과* 1990; 33: 915-22.
  - 24) 하정옥, 이경아. 소아 만성 B형 간염에 장기적인 Interferon-Alpha와 Acyclovir 병용치료 효과. *소아과* 1993; 36: 1701-6.
  - 25) 김경모, 홍수종, 박영서, 문형남, 홍창의, 허주령. 소아 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료 효과: 임상 및 조직학적 변화 소견. *소아과* 1995; 38: 1232-41.
  - 26) 정일상, 정기섭. 소아의 만성 B형 간염에 대한 Interferon-alpha의 치료 효과. *소아과* 1997; 40: 955-64.
  - 27) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial. *Gastroenterol* 1998; 114: 988-95.
  - 28) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
  - 29) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
  - 30) Luscombe CA, Locarnini SA. The mechanism of action of antiviral agents in chronic hepatitis B. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2: 1-35.
  - 31) Zatz MM, Goldstein AL. Mechanism of action of thymosin. I. Thymosin fraction 5 increases lymphokine production by mature murine T cells responding in a mixed lymphocyte reaction. *J Immunol* 1985; 134: 1032-8.
  - 32) Naylor PH, Mutchnick MG. Thymus-derived peptides in the treatment of viral chronic hepatitis. *Dig Dis* 1996; 14: 362-70.
  - 33) Moshier JA, Mutchnick MG, Dosescu J, Holtz TK, Akkary S, Mahakala K, et al. Thymosin-alpha 1, but not interferon-alpha, specifically inhibits an-

chorage-independent growth of hepatitis B viral transfected HepG2 cells. J Hepatol 1996; 25: 814-20.  
34) Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, Ara-

gona E, Gupta TP, Cummings GD, et al. Thymosin treatment of chronic hepatitis B: a placebo-controlled pilot trial. Hepatology 1991; 14: 409-15.