

소아 간염

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고재성

Hepatitis in Children

Jae Sung Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

소아에서 간염을 일으키는 원인은 바이러스, 약물, 유전, 대사질환, 자가면역성 등 다양하다. 혈청 간효소인 AST와 ALT는 검사 당시 간질환의 활동성을 평가하는데 유용한데, ALT가 AST보다 더 간질환에 특이적이다. 이 효소들은 근육에도 존재하므로 ALT, AST 증가 시에 CPK, LDH 검사를 통해 근육질환 때문인지 감별이 필요한 경우도 있다. 간효소치의 증가가 임상 경과나 조직학적 소견과 상관성을 보이지는 않는다. 간경변증과 같이 간질환이 진행된 경우에도 간효소치는 정상일 수 있다. 간의 합성 능력을 반영하는 혈청 알부민, PT, aPTT, 암모니아, 혈청 빌리루빈이 예후를 결정하는데 유용하다. 소아에서 간염의 원인을 찾을 때 바이러스 표지자와 함께 우리나라에서 가장 흔한 대사성 간질환인 윌슨병의 표지자인 ceruloplasmin도 검사한다. 비만아에서 간효소치가 상승하면 초음파나 CT로 지방간이 있는지 확인한다. 원인 미상의 만성 간질환이 발견되면, 자가항체(antinuclear Ab, smooth muscle Ab, liver-kidney microsomal Ab)와 혈청 IgG를 검사하여 자가면역성 간염을 감별진단 한다.

본 논문에서는 소아 간염의 흔한 원인인 바이러스성 간염과 이와 구분되는 질병군인 신생아 간염에 대하여 기술하고자 한다.

A형 간염

A형 간염 바이러스(HAV)는 picornavirus에 속하는

27-32 nm 크기의 RNA 바이러스이다. HAV는 산(acid), 냉장, 열처리에도 안정적이어서 살균에 상대적으로 잘 견딘다. 음식을 85℃ 이상으로 열처리하거나 수돗물에서 1:100 NaOH로 소독해야 바이러스가 불활성화 된다. HAV는 다른 RNA 바이러스와는 달리 유전적 변이가 적으며, 우리나라에서 분리된 HAV는 모두 아유전자형 IA이다¹⁾. HAV의 자연 숙주는 인간과 영장류에 국한되어 있다. HAV는 간에서 증식하여 담도로 배설되어 간염 증상 발현 2주 전부터 증상 발현 시작할 때까지 대변에서 관찰되며 이 시기에 전염력이 가장 높다. 환자에서 간 손상은 T 세포가 매개된 세포면역반응에 의한 것으로 생각된다.

1. 역학 및 임상증상

A형 간염은 습관성 약물중독자, 남성 동성애자 등의 비경구적 경로로도 전파가 가능하지만, 주된 감염 경로는 대변에서 경구로의 감염이다. 개인적 접촉, 어린이집, 해외 여행, HAV에 오염된 물, 음식을 통해 감염된다. 생활환경이 개선되고 위생상태가 호전되면 A형 간염의 발생은 급격히 감소한다.

A형 간염의 임상양상은 발열, 식욕감퇴, 구역, 구토, 쇄약감, 복통, 설사 등 다른 바이러스 간염과 유사하지만, 유·소아기의 감염은 거의가 증상이 없는 불현 감염으로 나타나며 연령이 높아질수록 증상이 심해지는 것이 특징이다. 6세 이하에서 감염되는 경우 10% 이하에서만 황달이 나타나고 증상이 있더라도 경미하여 감염으로 인지 못하는 반면, 6세 이후의 소아와 성인에서는 70-80%에서 전형적인 감염증상이 나타난다. A형 간염은 만성 간질환을 일으키지는 않지만, 노인이

나 B형 또는 C형 간염 같은 만성 간질환을 앓고 있는 환자에서 전격성 간염이 발생할 수 있다. 혈청검사 에서 anti-HAV IgM은 최근 감염을 의미하며, anti-HAV IgG는 과거 감염과 면역력이 있음을 나타낸다.

A형 간염의 역학 양상은 경제수준에 따라 3가지 유형으로 분류된다. 아프리카, 중남미 일부 등 저개발 국가에서 A형 간염은 5세 이하의 유·소아에서 발생 되어 불현 감염의 과정을 거쳐 자연면역을 획득하므로 현증 A형 간염을 찾기는 매우 어렵다. 동구유럽, 아시아 및 중남미 일부국가 등 개발도상국가의 유·소아들은 상당수가 어릴 때 감염되지 않고 성장하게 되어 면역이 없는 청소년과 성인에서 현증 A형 간염의 발생빈도가 증가된다. 규모가 큰 A형 간염의 집단 발생이 보고되는데, 일단 유행을 통해서 주민들이 모두 항체를 가지게 되면 5-10년간 조용했다가 비면역자들이 성장하면 다시 유행이 시작되는 주기적인 양상을 보이기도 한다. 중국의 상해가 이러한 유행의 대표적인 지역 중 하나인데, 1983년 약 3만명의 환자가 발생했고 다시 1988년 오염된 대합조개에 의해서 약 30만명의 폭발적인 유행이 있었다²⁾. 선진국에서는 anti-HAV IgG 보유율이 소아와 젊은 성인에서 낮고 군인, 유행지역으로의 해외 여행자, 마약 중독자, 어린이집 근무자 등 특정한 감염 위험군에서 주로 발생한다. 1997년 미국 미시간의 학교에서 오염된 냉동 딸기에 의해서 170명의 학생이 A형 간염에 이환되었고, 더 이상의 확산을 막기 위해서 폭로된 수천명에게 면역글로불린이 투여되었던 것처럼 선진국에서도 큰 유행이 일어날 환경은 조성되어 있다. A형 간염의 집단 발병이 변을 못 가리는 영유아가 많은 어린이집에 다니는 소아와 연관되는 경우가 많다.

국내의 보고를 비교해보면, 20세 미만의 연령층에서 anti-HAV IgG 보유율이 1979년에 63.8%, 1989년에 47.3%, 1996년에 5.4%³⁾로 급격히 감소하는 추세이다. 1998년에는 학동기 아동에서 0%⁴⁾, 15-19세에서 7%, 20-29세에서 64%⁵⁾로 조사되어 소아에서 자연 항체획득이 잘 이루어지지 않고 있다. 따라서 청소년과 젊은 성인층에서 현증 A형 간염의 빈도가 증가하고 집단 발병이 일어날 가능성도 높아졌다. 실제로 우리나라에서 현증 A형 간염은 1990년대 초까지만 해도 드물게 발생되었으나 1995년 이후로 증가하기 시작하여 1997년 초부터 1998년 중반까지 약 1년 반 사이에 전국적으로 1,400례 이상이 발생하였는데,

10대와 20대에 호발하였고, 1996년 대전에서는 소아에서 A형 간염의 집단 발생이 보고되었다⁶⁾. 우리나라에서 감염 경로를 추적하는 연구는 부족한 실정인데, 일부 군부대에서 집단 발생이 보고되는 것은 오염된 식수나 음식에 의한 것으로 추정되고 산발적으로 발생하는 대다수의 예는 아마도 환자와의 접촉에 의한 감염이 많을 것으로 추측된다. 최근 국제회의 물결을 타고 인근 저개발국가로의 여행, 저개발국가로부터의 노동인력의 유입, 각종 식품의 수입 등으로 현증 A형 간염이 집단 발생할 수 있는 환경이 점차 조성되고 있음을 주지하여야 한다.

2. 예방 및 백신

A형 간염을 예방하기 위해서는 식수원의 철저한 보호, 식품 및 식품 취급자의 관리, 끓인 물 마시기, 화장실에서 손씻기 등 위생 상태의 개선이 필요하다. 간염 환자에 노출된 경우에는 노출 후 2주 내에 면역글로불린을 근육 주사하면 80-90%에서 현증 감염을 예방할 수 있다.

A형 간염은 소아마비 바이러스와 역학적으로 유사하기 때문에 백신 접종으로 이환율을 낮출 수 있고 최종적으로 박멸할 수 있다고 생각한다. A형 간염 백신으로 불활성화 백신이 임상적으로 사용되고 있는데, 첫 접종 후 6-18개월 후 추가접종을 한다. 최소한 5년 동안 95-100%에서 예방효과가 있고, 이론적으로 20년 동안 예방효과가 있을 것으로 추정되나⁷⁾ 장기간의 예방효과나 비용효과에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 만성 간질환 환자에서도 안전하고 예방효과가 좋다. 우리나라와 미국의 경우 HAV에 노출될 확률이 높은 고위험군, 즉 유행지역으로의 여행자, 주기적으로 A형 간염이 집단 발생하는 특수 지역의 소아, 만성 간질환 환자, 남성동성애자, 마약 중독자, 직업적으로 HAV에 노출될 위험이 있는 사람들이 백신접종 대상자이며 미국의 일부 주에서는 소아의 정규 백신 스케줄에 포함시켰다. 2세 이하의 소아에서는 어머니로부터 얻은 anti-HAV가 백신 면역성을 방해할 수 있기 때문에 아직까지 예방을 위해서는 면역글로불린이 추천된다. A형 간염 환자 중에는 특별한 위험요소가 없는 경우가 많고, HAV 전파에서 소아가 중요한 역할을 하기 때문에 최근에는 A형 간염백신을 모든 소아에게 접종시키자는 의견이 제시되고 있다⁸⁾.

B형 간염

B형 간염 바이러스(HBV)는 hepadnavirus에 속하는 DNA 바이러스이다. DNA genome은 4개의 open reading frame으로 구성되어 있는데, S-gene은 HBsAg을, C-gene은 HBcAg, HBeAg을, P-gene은 DNA polymerase를, X-gene은 transactivating factor를 합성한다.

최근에는 HBV 유전자형(genotype)에 대한 연구가 이루어지고 있는데, A부터 G까지 7가지 유전자형이 존재하며, 지역적인 분포 차이가 있는데, 우리나라에서는 C형이 대부분을 차지한다.

1. 역학

HBV는 주로 주산기의 수직감염, 성적 접촉, 혈액, 마약중독자에서 오염된 바늘을 통해 전염된다. 우리나라 성인의 건강 공혈자에서 HBsAg 보유율은 1994년에 남자 3.9%, 여자 2.7%로 감소하는 추세이다. 학동기 아동에서 HBsAg 보유율은 1988년 3.2%에서 1993년 2.6%로 감소했고, anti-HBs 보유율은 21.7%에서 54.1%로 증가하였다⁹⁾. 1998년 초등학교생의 HBsAg 보유율은 0.4%로 감소하였고, anti-HBs 보유율은 61.8%로 증가하였다⁴⁾. 이러한 HBsAg 보유율의 감소와 anti-HBs 보유율의 증가는 1988년부터 B형 간염백신접종이 학동기 연령에 집단접종이 실시되고 1991년부터는 대한소아과학회에서 정기예방접종으로 출생 후 조기에 접종하도록 권장한 결과이다. 또한 우리나라에서 HBsAg 양성인 산모에게서 태어난 신생아에게 HBIG와 백신을 접종하고 추적 관찰하였을 때 95%에서 수직 감염이 예방되는 결과를 보여 이러한 조치가 HBsAg 보유율 감소에 기여할 것이다.

2. 자연 경과

급성 간염 이후 만성 간염, 간경변증, 간암으로의 진행 여부는 환자의 첫 감염시 나이가 가장 중요하다. 급성 간염을 앓은 소아와 성인에서 만성 간염으로의 진행률은 각각 20%, 10% 미만이지만, 출생시 어머니로부터의 수직감염인 경우 90% 이상이 만성화 된다. 수직감염은 재태기간 중의 감염은 매우 적고, 출산시 신생아가 산모의 피를 삼켜서 일어나는 것으로 추정된다.

수직감염 이후 만성 간염으로의 진행은 몇 단계를

거치는데, 이 자연경과를 이해하는 것이 중요하다. HBeAg이 태반을 통해 어머니에서 태아로 넘어가게 되면, T 세포가 HBeAg과 HBcAg에 대하여 면역학적 내성을 가지는 면역관용기(immune tolerance)가 첫 단계이다. 이 시기에는 HBeAg이 양성이며 HBV의 증식이 활발하지만 간 조직의 괴사는 거의 없고 ALT치도 정상이다. 다음 단계는 면역제거기로 HBeAg이 양성이지만 HBV의 증식이 점점 감소하면서 간조직의 괴사가 동반되어 ALT가 상승한다. 면역제거기가 빨리 지나가면 생화학적, 조직학적 관해가 일어나 건강 보유자 상태가 되지만, 필요 이상으로 길어지면 간경변증으로 진행할 수 있다. 면역제거기에 HBV에 감염된 간세포가 파괴되어 소멸되면 HBV의 증식이 사라지게 되는 비증식기가 된다. 이 시기에는 HBeAg이 음전되고 HBV 증식이 없고 간조직의 괴사도 없어 ALT치가 정상이 된다. 비증식기에 HBV 증식이 사라졌다 하더라도 HBsAg은 대부분 양성이다. 이 시기에 이미 간경변증이 와 있으면 간질환은 진행할 것이며, HBV DNA가 숙주세포로의 통합(integration) 빈도가 높아져서 간암 발생의 위험은 증가한다. 만성 B형 간염 환자에서 HBeAg의 연간 자연 음전율은 16%로 알려졌으며 혈청 ALT치가 높은 경우 더 높은 자연 음전율을 보인다.

3. 드물게 나타나는 바이러스 표지자의 조합

HBV로 인해서 전격성 간염이 발생한 경우 anti-HBc IgM만 양성이거나 모든 바이러스 표지자가 음성으로 나올 수 있는데, 간 조직에서는 HBV DNA PCR이 양성으로 나온다.

HBsAg 양성이고 anti-HBe 양성이지만 HBV DNA 농도와 ALT치가 높은 환자의 경우는 HBeAg을 합성하는 precore region에 돌연변이가 발생하여 HBeAg을 생산하지 못한다. precore 돌연변이를 가진 anti-HBe 양성인 어머니에서 태어난 영아가 전격성 간염에 이환된 보고가 있다.

Anti-HBc IgG만 검출되는 경우는 HBsAg 역가가 낮아서 검사에서 검출되지 않는 low HBsAg carrier 일 가능성과 과거 감염에서 회복되었으나 anti-HBs 역가가 감소한 경우를 생각할 수 있다. 만성 간질환이 있는 경우는 전자일 가능성이 있고 간기능이 정상이면서 예방접종을 시도하였을 때 anti-HBs가 생성되면 후자일 가능성이 있다.

백신 접종에도 불구하고 B형 간염이 발생한 환자에서 S gene의 돌연변이가 발견되는 경우가 있다. 돌연변이로 인해 HBsAg의 항원성의 중요한 요소인 'a' determinant에 결함이 있는 바이러스는 'a' 아형에 대한 항체인 anti-HBs에 의한 면역제거 압력을 피하여 선택되어 출현된 escape mutant로 여겨진다¹⁰⁾. HBeAg 양성 모체에서 태어난 신생아가 출생시 HBIG와 백신으로 예방조치를 받았으나, HBsAg과 anti-HBs가 동시에 나타나는 경우가 있다. 모체에서 넘어온 정상적인 HBV는 HBIG에 의해 중화되었으나, 'a' determinant의 glycine이 arginine으로 대체된 변종 HBV가 정착된 것으로 생각한다. 국내에서도 만성 간염의 자연경과 중 HBsAg과 anti-HBs의 동시검출 예에서 이 부위에 다양한 변이가 관찰되었다.

4. 치료

만성 B형 간염에서 interferon alfa(IFN)치료는 면역제거기에 HBeAg의 음전, HBV DNA의 소실, ALT치의 정상화, 조직학적 소견의 호전을 유도할 수 있다. 소아에서는 6개월간 500만~1,000만 단위/m²를 주 3회 주사할 것을 권장한다¹¹⁾. 소아에서 HBeAg의 음전이 30~50%에서 관찰되며, 국내의 보고에서도 효과적이었는데¹²⁾, 어떤 대상 환자를 선택하느냐에 따라 반응률이 다르다. HBV DNA 농도가 낮고 ALT치가 높은 군에서 반응이 좋은데, 이런 군은 HBV 감염에서 면역제거기의 끝부분으로 자연적인 음전이 임박한 군이라고 할 수 있다. IFN 치료가 간세포암의 발생을 줄이고 생존율을 높인다는 보고가 있어 장기적인 예후에 대한 많은 연구가 필요할 것이다¹³⁾.

Lamivudine은 nucleotide analogue로서 역전사효소의 작용을 억제한다. IFN에 비해 부작용이 적고 경구투여가 가능하며 precore mutant가 있거나 면역력이 낮은 경우에도 HBV의 증식을 억제한다. 성인에서 1년간 치료 후 HBeAg의 음전이 16~37%에서 관찰되었으나 치료 중단 후 ALT치가 상승하고 HBeAg이 다시 양전되는 재발이 흔하다. 치료 도중에 YMDD 돌연변이가 발생하고 ALT가 증가하는 급성 악화도 보고되고 있다. 그러므로 확실한 적응증은 간이식 후 HBV 재감염 예방과 치료를 위해 lamivudine과 HBIG의 병합요법에 사용되는 것이다. 소아에서의 임상경험은 별로 없는데, 1년간 치료로 HBeAg의 음전율이 26%로 대조군의 15%에 비해 높았으나 돌연변

이, 급성 악화, 재발 등 장기적인 결과를 지켜봐야 할 것이다.

5. 백신

B형 간염백신은 1982년 혈장백신이 개발된 이후 현재 유전자재조합백신도 사용되고 있다. 건강한 소아에서 세번의 접종으로 95%에서 anti-HBs 역가가 10 mIU/mL 이상인 방어항체가 생긴다. 항체가 생기지 않는 무반응자에게 3번 더 재접종을 시행하면 50%에서 항체가 생성된다. 혈액투석 환자, 면역억제된 환자에서 항체 생성이 잘 안 되므로 성인용량의 2배 이상을 투여하며 접종횟수를 4회로 늘릴 것을 권장한다. 건강한 소아에서는 백신접종 후 항체 검사를 할 필요가 없다. 백신접종 후 15년의 장기 추적관찰 결과 방어효과가 잘 유지되므로 추가접종은 현재 권장하지 않는다. 시간이 경과함에 따라 항체역가가 떨어지더라도 HBV에 노출될 경우 면역기억반응에 의해 다시 항체역가가 상승할 수 있다.

C형 간염

C형 간염 바이러스(HCV)는 60 nm 직경의 외피를 갖는 single-stranded RNA 바이러스이다. 5'UTR, core, E1, NS5B 같이 잘 보존된 부위에 기초해서 유전자형을 6개로 분류한다. 유전자형은 지역에 따라 차이를 보인다. 미국에서는 1형의 빈도가 75%이지만, 우리나라에서는 2형의 빈도가 30~50%로 높은 것이 특징이다¹⁴⁾. 한 개인의 같은 유전자형 안에서도 hypervariable region에 유전적 변이가 관찰되는데, 이것을 유사종(quasispecies)이라고 한다. 이것은 바이러스가 숙주의 면역학적 공격을 피하는데 중요한 역할을 하여 HCV가 만성 간염을 일으키는데 기여한다. 이러한 유전적 변이성은 백신을 개발하는데 장애를 일으키고 있다.

1. 역학

Anti-HCV에 대한 선별 검사가 도입되기 전까지는 HCV가 수혈과 연관된 간염의 대부분을 차지하였다. 혈우병 환자에서는 바이러스 불활성화 처리가 된 응고인자를 투여 받기 전에 많은 수가 HCV에 감염되었다.

현재는 HCV 감염의 0.5~1.5%만이 수혈과 관련되어 발생하고, 40%는 정맥투여 약물 중독자에서 발생

하며 성적 접촉에 의한 감염은 매우 드물다. 모자간 수직 전파율은 5% 이하로 알려졌는데, 어머니의 HCV RNA titer가 높을수록, 어머니가 HIV 감염이 중복되었을 때 수직감염의 위험이 높다. C형 간염 환자의 40%에서는 아무런 감염 위험 요소가 발견되지 않는다. 우리나라 인구의 1%, 젊은 남자의 0.2%가 anti-HCV 양성으로 보고되고 있으며, 만성 간질환의 20-30%에서 HCV가 원인이 되고 있다.

2. 진단

혈액 내 HCV 항원의 역가가 낮기 때문에 anti-HCV 항체 검사를 하는데, 이 항체는 중화항체도 아니고 방어항체도 아니다. 1세대 ELISA는 c100-3에 대한 항체를 측정하는 것인데, 예민도와 특이도가 떨어져 조기 검출이 어려웠다. 2세대, 3세대 ELISA가 개발되어 예민도가 향상되고 항체 출현의 조기 검출이 가능해졌고 위양성도 감소하여 선별 검사로 이용되고 있다. 그러나, 현재 감염과 과거 감염에서 모두 양성으로 나온다.

ELISA의 민감도, 특이도를 보완하기 위하여 recombinant immunoblot(RIBA)가 개발되었다. 2세대 RIBA는 c100-3, 5-1-1, c33-C, c22-3 등에 대한 항체를 검사하며 ELISA 양성 결과를 확인하는데 쓰이며, 위양성을 배제하는데 유용하다.

RT-PCR로 혈청 HCV RNA를 검출하는 방법은 HCV의 현재 감염 여부를 확인하는 검사이고, 상품화되어 있어 비교적 쉽게 이용할 수 있다. 초기 감염, 혈액투석 환자, 면역 억제상태에서 anti-HCV가 위음성으로 나올 경우에 도움이 되며, 항바이러스 치료 후 추적검사에 이용된다. Quantitative PCR은 바이러스 양을 측정하는데 이용되며, 만성 C형 간염의 치료 여부를 알아보는데 유용하다.

3. 자연 경과

HCV 감염이 이루어지면 15-30%는 3-6개월 후에 HCV RNA가 소실되고 간기능이 정상화되어 회복된다. 70-85%는 HCV 감염이 지속되는데, 이 중에서 20-30%는 정상 간기능을 유지하고 조직학적 간 손상이 최소한을 보이는 건강한 보균자가 된다. 나머지 70-80%는 ALT의 상승이 관찰되는 만성 간염이 되는데, 만성 B형 간염에 비해 진행이 느린 편이다. 혈청ALT치는 HCV RNA level, 조직학적 변화와 상관관계가 없다. 대부분의 만성 C형 간염 환자들은 간경

변증이 발생할 때까지도 증상이 없이 지낸다. 20%가량은 20-30년에 걸쳐 간경변증으로 진행하고, 간암의 발생과도 연관이 된다.

4. 치료

만성 C형 간염에서 IFN 치료가 1991년 FDA에서 승인되었다. 치료대상은 6개월 이상 지속적인 ALT 상승이 있고 혈청 HCV RNA 양성이며 조직검사상 간염이 확인된 대상성 만성 간질환 환자이다. 치료 효과의 판정은 혈청 ALT치의 정상화(biochemical response)와 혈청 HCV RNA의 음전(virologic response)을 기준으로 하여 치료 종료시 반응(end of treatment response; ETR)과 치료 종료 6개월 후의 반응(sustained response; SR)을 본다. IFN 치료 종료시 혈청 HCV RNA가 음전되었던 환자들 중에서 상당수가 다시 재발될 수 있는 반면, IFN 치료 종료 6개월 후까지 SR이 있었던 환자들은 장기적 관찰에서도 대부분 치료 효과를 유지하기 때문에 이 때를 기준으로 완전 관해로 정의한다. 초기의 IFN 300만 단위 주 3회 6개월 치료에서는 virologic ETR이 30-40%이지만, SR이 10-20%이었다. Meta analysis에 의하면, 12개월로 치료 기간을 연장했을 때 SR이 20-25%로 증가하였다.

우리나라 소아 혈우병 환자 중 만성 C형 간염으로 진단된 환자를 대상으로 하여 IFN 6개월 단독치료를 실시하였는데, 치료 종료시 ETR은 53%이었고, 치료 종료 후 3년간의 SR이 41%이었다¹⁵⁾.

현재는 IFN(300만 단위, 주 3회)과 ribavirin (1,000-1,200 mg) 병합 치료가 40%에 이르는 높은 SR을 보여 표준 치료로 인정받고 있다. 2형, 3형 유전자형의 경우는 6개월간 치료 후 SR이 65%이며, 1형 유전자형인 경우 12개월간 치료 후 SR이 30%이다. 소아에서의 병합치료는 아직까지 보고가 없는 실정이다. 유럽 간학회에서는 유전자형이 2, 3형인 경우나 1형이면서 HCV RNA가 2×10^6 copies/mL 미만인 경우 6개월간의 병합치료를 권장하고, 유전자형이 1형이면서 RNA가 2×10^6 copies/mL 이상인 경우는 12개월간의 병합치료를 권장한다¹⁶⁾.

IFN에 polyethylene glycol을 부착시킨 pegIFN은 서서히 유리되어 반감기가 길기 때문에 1주일에 1번만 투여하면 된다. pegIFN을 단독으로 1주일에 1번 12개월간 치료 후 SR이 39%로 IFN-ribavirin 병합

요법과 비슷한 성적을 보였다. pegIFN과 ribavirin의 병합요법에 대한 연구도 진행되고 있어 새로운 치료 방법으로 자리잡을 것이다.

신생아 간염

신생아 간염은 생후 3개월 미만의 영아에서 간의 담도폐쇄를 제외한 담증정체를 일으키는 여러 가지 원인을 포함하는 상이한 질환군이다. 이 중에는 원인을 밝힐 수 없는 특발성 신생아 간염이 약 40%를 차지하지만, 감염성, 대사성, 유전성 원인도 존재한다. 우리나라에서는 alpha-1-antitrypsin 결핍 같은 대사성 질환은 발견되지 않는데, 일본, 대만의 경우에도 보고가 없다¹⁷⁾ 신생아기에는 간의 배설 기능이 미숙한 상태이기 때문에 감염, 대사성 질환에 의해서 쉽게 기능적인 혹은 구조적인 담즙배설의 장애가 발생한다. 담즙의 배설이 저하됨에 따라 정상적으로 담즙을 구성하는 포합빌리루빈, 담즙산 및 콜레스테롤 등이 혈액내로 유입 또는 조직에 침착되어 황달, 무담즙변, 간종대 등을 보인다.

조직학적으로는 소엽 구조의 소실, 간세포의 ballooning, 근접 간세포가 융합되어 생긴 다핵성 거대세포가 관찰된다. 수외조혈(extramedullary hematopoiesis), 다양한 정도의 간문맥의 염증이 관찰되기도 한다. 세포내 봉합체, 축적 물질을 찾고 가족력을 밝히는 것이 바이러스성, 대사성, 유전적 원인을 찾는 데 도움이 된다.

1. 감염성 원인

1) 세균성 감염

신생아기에 세망내피계(reticuloendothelial system)이 미숙하기 때문에 세균성 감염에 대처하는 능력이 감소한다. 간을 침범한 신생아 패혈증이 간종대와 황달로 나타날 수 있다. 가장 흔한 원인균은 대장균이며, 그램 양성 또는 음성균 둘 다 원인이 된다. 세균의 내독소가 간독성을 일으킬 수도 있다.

2) 선천성 매독

*Treponema pallidum*이 태반을 통해 전파되어 감염되는데, 심한 경우에는 미숙아, 무호흡, 간비종대, 황달, 태아 수종, 피부와 점막 병변, 비염, 골연골염, 골수염, 가성 마비를 보인다. 조직학적으로 소엽내 섬유화, 소엽중상부의 단핵구 침윤이 관찰된다.

3) Toxoplasmosis

태반을 통해 감염된 신생아의 대부분이 무증상이며 감염만으로 나타날 수 있다. 자반증, 소뇌증, 망막 맥락막염, 뇌석회화, 정신운동 지연이 동반될 수 있다. *Toxoplasma*가 간에서 형광항체 염색으로 관찰된다. 혈청 IgM 검사와 말초혈액에서 PCR로 진단할 수 있다.

4) 거대세포 바이러스

태반을 통하거나 주산기에 감염되는데, 대부분이 무증상이다. 저체중, 소뇌증, 뇌석회화, 망막 맥락막염, 혈소판 감소, 자반증, 난청, 정신운동 지연이 나타날 수 있다. 조직학적으로 간에서 세포내 봉합체가 관찰되면 확진된다. 간조직에서 바이러스 DNA를 PCR로 검출하거나 단클론 항체로 진단할 수 있다. 소변에서의 배양과 혈청 검사가 진단에 도움이 된다.

5) 단순 포진 바이러스(herpes simplex virus)

Herpes simplex virus type II가 대개 출생시 산도에서 감염된다. 소뇌증과 궤양성, 수포성, 또는 자반성 병변이 피부나 점막에 나타난다. 조직학적으로 핵내 호산성 봉합체가 간세포에서 관찰되는 것이 특징적이다. 이 봉합체는 거대세포 바이러스 봉합체보다 크기가 훨씬 작다. 면역조직화학 염색이나 PCR로 바이러스 DNA 검출하는 것이 진단에 이용된다.

6) 풍진

백내장, 녹내장, 선천성 심장질환, 난청, 신경이상, 자반증이 간비장종대와 동반된다. 간조직에서 문맥에 단핵세포의 침윤과 소엽내 섬유화가 관찰되며 혈청 IgM 검사로 진단된다. 결혼 전 여성에게 풍진 방어항체 검사를 실시함으로써 예방할 수 있다.

2. 유전성 원인

1) Alagille 증후군

Alagille 증후군은 상염색체 우성으로 유전되며 7,000명에 1명 꼴로 발생한다. 유전적인 원인에 의한 소아 만성 간질환 중에서 흔한 질환으로 임상양상은 경한 경우에서부터 간이식이 필요한 경우까지 다양하다. 진단기준은 간생검에서 담도 형성부전(bile duct paucity)을 보이면서 5개의 주요 임상소견 중 3개 이상을 동반하는 것이다. 주요 임상 소견은 담즙정체, 심장기형(폐동맥 협착이 가장 흔함), 후태상환(posterior embryotoxon), 척추 기형(나비모양의 척추), 특징적인 삼각형의 얼굴모양(높고 넓은 이마, 간격이

넓고 깊게 자리한 눈, 특출나고 뾰족한 턱)이다. 환자 일부에서 세포유전학 검사를 통해 20번 염색체의 12p 부위의 결실이 있는 것이 발견되었고, Jagged1 gene (*JAG1*)이 Alagille 증후군의 유전자임이 밝혀졌고, 환자의 약 70%에서 돌연변이를 발견할 수 있다.

2) 진행성 가족성 간내 담즙정체(progressive familial intrahepatic cholestasis; PFIC)

상염색체 열성으로 유전되며, 신생아나 영아기에 담즙정체를 보이다가 담즙성 간경변으로 진행되는 질병군이다. PFIC 1은 Byler disease라고 불리던 병으로 *FIC1* 유전자의 돌연변이로 인하여 발생한다. 설사와 심한 소양증이 동반되고 담즙정체가 있음에도 불구하고 γ GT가 정상이며, 전자현미경검사에서 거친 과립상의 담즙이 관찰되는 것이 특징이다. PFIC 2는 bile salt export pump(*BSEP*) 유전자의 돌연변이가 원인이며, γ GT가 역시 정상이다. PFIC 3에서 multi-drug resistance(*MDR*) 3 유전자의 돌연변이가 발견되었고, γ GT가 상승하고 조직검사에서 담도세관의 증식이 특징이다.

3. 예 후

산발적으로 발생한 신생아 간염은 60-80%에서 회복되지만, 가족력이 있는 유전성 혹은 대사성 질환에서는 30%에서만 회복을 보인다.

참 고 문 헌

- 1) 박상훈, 변관수, 송진원, 김종현, 송기준, 백락주 등. 한국인 A형 간염환자에서 A형 간염 바이러스의 유전자형에 관한 연구. 대한간학회지 2000;6:276-286.
- 2) Halliday ML, Kang LY, Zhou TK, Hu MD, Pan QC, Fu TY, et al. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of clams in Shanghai, China. J Infect Dis 1991;164:852-9.
- 3) 노혜옥, 손영모, 박민수, 최보을, 방금녀, 기모란 등. 경기도 지역의 건강한 소아와 청소년에서 A형 간염 바이러스의 항체 보유율에 관한 역학 조사. 소아감염 1997;4:232-9.
- 4) 고재성, 배선환, 정주영, 정준기, 서정기. 학동기 아동에서 A형 및 B형 간염의 혈청학적 역학조사. 대한소아소화기영양학회지 1999;2:40-5.
- 5) 양동운, 이영아, 심정연, 박진영, 정혜림, 박문수, 금동혁. 서울지역 소아 및 성인의 A형 바이러스 간염 항체 양성율에 대한 역학적 조사. 소아과 1999;42:180-5.
- 6) 최진욱, 이경일, 이동준, 한지환, 황성수, 이경수. 1996년 대전시 서북부에서 발생한 A형 급성 간염. 소아감염 1997;4:90-6.
- 7) 김창휘, 편복양, 홍영진, 강진한. 건강한 한국 소아에서 HM175주 A형 간염 불활화 백신의 면역원성 및 이상반응에 관한 연구. 소아감염 2000;7:120-8.
- 8) Koff RS. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. N Engl J Med 1999;338:644-5.
- 9) 심재건, 서정기, 서성제. 한국 학동에 있어서 1988년부터 1993년까지의 B형 간염 표면 항원과 항체 양성률 및 이의 변동에 관한 연구 -서울 및 근교를 대상으로-. 소아과 1995;38:1535-9.
- 10) Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. Hepatology 1999;30:1312-7.
- 11) Jara P, Bortolotti F. Interferon-alfa treatment of chronic hepatitis B in childhood: Consensus advice based on experience in European children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:163-70.
- 12) 고재성, 정주영, 장자준, 서정기. 소아 만성 B형 간염의 Interferon alfa 치료 후 혈청학적, 조직학적 소견의 변화. 대한소아소화기영양학회지 2000;3:56-62.
- 13) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu DM, Liaw YF. Long term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;29:971-5.
- 14) 김은주, 이은희. 한국 혈우병 환자에서 C형 간염 바이러스 유전자형의 분포 양상. 대한혈액학회지 1999;34:228-34.
- 15) Ko JS, Choe YH, Kim EJ, Lee EH, Jang JJ, Seo JK. Interferon- α treatment of chronic hepatitis C in children with hemophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:41-4.
- 16) EASL international consensus conference on hepatitis C. Consensus statement. J Hepatol 1999;30:956-61.
- 17) 김경모, 서정기. 신생아 담즙정체증의 원인질환 및 장기추적 예후인자에 대한 고찰. 대한소아소화기영양학회지 1999;2:46-58.