

한국 소아 B형 간염의 역학과 현황

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

최 병 호

= Abstract =

The epidemiology and present status of chronic hepatitis B in Korean children

Byung-Ho Choe, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Korea is now classified as an area of intermediate endemicity for hepatitis B virus (HBV), due to the implementation of universal HBV vaccination and national preventive programs for HBV infection. A national program of HBV vaccination was launched in Korea in 1988 for school-going children and was listed on a vaccination guideline in 1991. In 1995, universal vaccination for newborn infants was started for the prevention of perinatal HBV transmission. The prevalence of HBsAg among Korean middle school students has shown marked decreased from 3.2% in the late 1990s to 0.44% in 2007. HBsAg positivity in preschool children was 0.9% in 1995, decreased to 0.2% in 2007 by national prevention program of hepatitis B vertical transmission, launched in 2002. Vaccine failure rate of HBV immunoprophylaxis is 4.2% by this program. The infected children should be monitored per 6-12 months interval. Lamivudine and interferon are approved therapies for children with chronic hepatitis B in immune-clearance phase in Korea. (*Korean J Pediatr* 2008;51:696-703)

Key Words : Hepatitis B, Epidemiology, Children, Korea

서 론

우리나라처럼 B형 간염의 유병률이 높은 지역에서는 분만시 산모에서 신생아에게 감염되는 것이 주 전파 경로이다. 예방접종이 도입되고 수직감염 예방사업을 실시한 결과 주산기 감염이 급감하고 있다. B형 간염의 유병률과 합병증을 감소시키기 위해서는 신생아에 대한 예방접종과 더불어 산모에 대한 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 보유 여부 검사가 필수적이다.

HBV가 우리나라 소아기 간질환의 주된 이유가 되지만 소아기 만성 B형 간염의 임상 경과는 비교적 가볍고 간경변으로 진행도 드물다¹⁾. 그러므로 치료의 대상이 아닌 경우가 많지만, 소아 연령에서 치료시 성인에 비해 좋은 치료 효과를 보일 수 있으며 반복되는 활동성 간염에 의한 간질환 합병증을 예방할 수 있으므로 지속적인 추적관찰을 통해 적절한 치료 시기를 놓치지 않도록 하여야 한다²⁾.

우리나라 소아의 B형 간염의 현황을 알아보고 향후 전망과 B

형 간염 퇴치를 위한 대책을 제안하고자 한다.

본 론

1. 우리나라 B형 간염의 역학적 특성

1) 간질환 사망률

건강위험태 및 만성질환 2006년 통계자료집에 의하면 만성 간질환 사망자수는 총 8,919명이었고 조사망률은 인구 10만명당 18.4명(남 30.2명, 여 6.5명)이었다³⁾. 만성간질환의 표준화사망률은 1995년 10만명당 35.9명에서 2004년은 18.6명으로 최근 10년 동안 절반 가까이 감소하였다⁴⁾. 한편 우리나라 성인의 간세포암 환자의 68.8-76.0%에서 HBsAg이 양성인 것으로 나타났다⁵⁾.

2) B형 간염 감시체계

1987년 제2종 전염병이던 만성 B형 간염이 1995년에 제3종으로 변경되었다. 2000년 1월 B형 간염으로 명칭변경이 되면서 제2군 전염병(예방접종 대상 전염병)으로 지정이 되었다. 2006년 6월 이후 환자와 병원체 보유자를 법정 전염병으로 신고하도록 되어있다. 단 B형 간염의 신고범위는 급성 B형 간염환자, 주산기 B형 간염바이러스감염자, HBsAg 양성 산모에 한한다. 바이러스성 간염 표본 감시는 2001년부터 운영되고 있는데, 2006년에는 전국 860개의 병원급 이상 의료기관과 17개의 보건의료원이 참

Received : 18 June 2008, Accepted : 20 June 2008

Address for correspondence : Byung-Ho Choe, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Samduk 2 Ga 50, Joong Gu, Daegu 700-721, Korea

Tel : +82.53-420-5704, Fax : +82.53-425-6683

E-mail : bhchoi@knu.ac.kr

여하였다. 특히, 산모 B형 간염은 분만을 시행하는 모든 의료가 관이 지정기준에 해당되어 총 1,104개의 민간의료기관과 보건의료원이 참여하였다⁶⁾. 급성 B형 간염 보고건은 2004년 이후 증가하고 있는데 이는 신고 참여기관수가 2005년 91개에서 2006년 141개로 증가한 데 따른 것으로 보인다⁶⁾.

3) B형 간염 발생률

급성 B형 간염 발생률은 [2008 B형 간염 수직감염 예방사업 안내]에 의하면 30세 이상 남자 10만명 당 17명이었고 만성 B형 간염 발생률은 10만명 당 16명이었다⁷⁾.

B형 간염의 연도별 보고현황을 살펴 보면 유병률이 감소함에도 불구하고 해가 갈수록 발생률이 높아지는 것처럼 보이는 것은 최근 들어 보고의 정확성이 높아진다는 증거로 판단한다(Table 1). 즉 과거보다 보고 기관과 보고율이 증가한 것으로서 발생률 증가로 볼 수 없다고 할 수 있다.

2. 우리나라 B형 간염의 현황

1) HBsAg 양성률

우리나라 성인의 B형 간염 현황에 대한 조사는 지난 30여년 이상 이루어져 왔다.

Chun 등이 1980년부터 1989년까지 보고된 74개의 연구를 분석한 결과 평균 HBsAg 양성률은 7.95% (남 9.11%, 여 7.13%) 였는데 학생층에서는 5.67%였다⁸⁾.

Kim 등⁹⁾은 1993년부터 1999년까지 만 7년간 군 입영자를 대상으로 입영시 혈청 검사를 실시하였는데 498,206명의 평균 연령은 20.3세(19-25세)로서 19세-21세가 전체의 94.5%를 차지하였다. 이들의 HBsAg 양성률은 1993년 5.8% (3,814/65,565)에서

1999년 4.3% (3,258/74,859)로 점차 감소하였다.

1998년 10세 이상 9,771명을 대상으로 실시한 국민건강영양조사에 의하면 HBsAg 양성률은 4.5% (남 5.1%, 여 4.1%)였으나 2005년 조사에서는 10세 이상 6404명의 3.7% (남 4.4%, 여 3.0%)로 감소하였다(Table 2)^{10, 11)}. 특히 10대와 70대의 유병률이 낮았는데 10대는 예방 접종 사업에 의해 감소한 것으로 설명이 가능하다. 70대는 항원의 자연소실 또는 간경변, 간암 등으로 항원양성자 사망으로 인한 70대 인구 감소로 해석할 수 있다. 참고로 2001년 조사에서는 60세부터 감소 추세를 보였는데 간경변, 간암의 생존율이 최근 현격하게 좋아진 것과 무관하지 않을 것으로 생각한다.

한편 2005년 주민등록 연앙(年央)인구 총 48,683,040명 중 0-9세 인구는 5,829,041명이므로 Table 3을 참고한 HBV 보유율 0.2%로 계산하면 HBV 보유자는 11,658명이고, 10-19세는 6,670,024명이므로 HBV 보유자는 1.3%인 86,710명으로 추정 가능하다^{13, 14)}. 그러므로 2005년 현재 국내 19세 미만 소아청소년 중 약 10만 명이 HBV 보유자로 추정 계산할 수 있으므로 장년층에 비해 현저하게 감소하였음을 보여준다.

참고로 우리나라의 만성 HBV 감염자의 HBV 유전형(genotype)은 임상적 특성에 관계가 없이 대부분 유전형 C이며 저자의 소아에 대한 조사에서도 모두 유전형 C로 나타났다^{2, 15)}.

2) 소아청소년기 HBsAg 양성률의 감소 현황

B형 간염 퇴치를 위해 1983년 우리나라에 HBV 백신이 도입된 이후 1991년 소아 예방 접종지침서에 기본접종으로 등재되었고 1995년부터는 모든 신생아를 대상으로 보편적 예방접종(universal vaccination)을 실시하고 있다. HBV 기본 접종 실시

Table 1. Year-wise Reported Cases of Hepatitis B⁶⁾

Classification	Acute Viral hepatitis B	HBsAg positive maternity	Perinatal hepatitis B virus infection
2001	410	2,529	5
2002	391	4,601	6
2003	539	8,668	7
2004	537	9,192	2
2005	650	7,339	9
2006	1,211	6,985 (age: 20-29: 3,194, 30-39: 3,638)	18

Table 2. Changes in Age-specific Prevalence of HBsAg Seropositivity by Year Based on Literature Review and National Survey

HBsAg seropositivity	Age 0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-	references	
Total	6.21%	7.00%	8.69%	8.83%	8.34%	5.81%	4.39%	literature review of 74 studies between 1980-1989 ⁸⁾	
	Age 0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-	
Male		2.1	7.0	6.7	5.8	7.0	2.7	1.8	1998 Korea National Health and Nutrition Examination Survey ¹⁰⁾
Female		2.7	4.2	5.8	4.3	4.2	3.4	2.9	
Male		2.5	5.7	6.1	6.1	5.2	3.4	3.1	2001 Korea National Health and Nutrition Examination Survey ¹²⁾
Female		1.2	4.4	4.6	6.8	4.7	2.1	3.2	
Total		1.3	3.9	4.5	4.2	5.8	3.4	1.2	2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey ^{11, 13)}
Male		2.2	5.0	5.5	4.6	6.1	2.6	1.8	
Female		0.3	2.8	3.3	3.8	5.5	4.2	0.8	

이후 출생한 어린이들은 HBsAg 양성률의 현저한 감소를 이룰 수 있었다(Table 3).

Sim과 Seo 등¹⁶⁾이 1988년부터 1993년까지 서울 및 서울 근교를 중심으로 6-17세 학생 332,780명을 대상으로 대규모 HBsAg 양성률 연구를 한 결과 대상 학생의 대부분이 백신 도입 이전에 출생한 1988년에는 3.2%였으나 1993년에는 2.6%로 감소하였다. 반면에 백신 도입 이후에 출생한 영유아(서울지역, 1995년)를 대상으로 검사한 결과 0.9%로 현저하게 감소함을 보여 주었다¹⁷⁾.

한국건강관리협회에서 1995년부터 1999년까지 6-19세 소아청소년기의 HBsAg 양성률을 조사한 결과 1996년 3.9% (16,338/639,465)에서 1999년에는 1.3% (5,893/650,398)로 감소하였다¹⁸⁾. Jang 등¹⁹⁾의 1997-1999년 조사에 의하면 HBsAg 양성률은 평균 2.5% (초등 1.4%, 중등 3.2%) 였다.

2006년 교육인적자원부에서 전국 초·중·고 468개교를 표본 추출한 후 실시한 초·중·고등학생의 건강검진(초 1, 4학년, 중 1학년, 고 1학년 37,401명) 분석 결과에 의하면 중학교 1학년 학생의 0.44% (42/9,481)가 HBsAg 양성으로 나타났다²⁰⁾. 즉, HBV 백신이 기본접종으로 등재되기 이전에 출생한 중학생의 1990년대 후반 감염률이 3.2%였으나 이후에 출생한 중학생의 감염률인 2007년 조사에서는 0.44%로 급감함을 알 수 있다^{19, 20)}.

2007년 질병관리본부에서 전국의 251개 시군구 보건소를 통하여 만 4-6세 아동 3,003명을 검사한 우리나라 국가면역도 조사에 의하면 HBsAg 양성률은 0.2%로 감소하였다²¹⁾.

3) Anti-HBs 양성률

Sim과 Seo 등¹⁶⁾의 대규모 연구에서 6-17세 학생 332,780명의

anti-HBs는 1988년 21.7%에서 1993년 54.1%로 증가함을 보여 주어 1983년 이후 출생한 어린이에서 HBV 백신 접종이 광범위하여 이루어졌음을 시사하였다.

1993년 경기 지역 초등학교 2072명을 조사한 결과 전체 HBV 예방접종률은 82.6%, 접종완성률 69.8%였다. 1985년에 HBV 백신 접종이 시작되었다고 보면 저학년만 접종완성도가 높을 것으로 추정할 수 있는데 실제로 연령별 접종률은 7세 86.3%, 12세 73.9%로 차이가 있었다. anti-HBs 양성률은 6-7세 88.9%, 12-13세 75.8%였고 감염된 적이 있음을 시사하는 anti-HBc 양성률은 6-7세 7.1%, 12-13세 15.6%였다²³⁾.

Jang 등¹⁹⁾은 1997년 1월부터 1999년 12월까지 강원도내 초, 중, 고 학생 120,220명을 검사하였는데 anti-HBs 양성률은 전체 대상 학생에서 47.4%였다. 이들은 1981년에서 1992년 사이에 출생한 학생으로서 우리나라에 HBV 백신이 도입되기 시작하던 시점에 출생한 소아청소년이었다.

1998년 국민건강영양조사에 의하면 anti-HBs 양성률은 남 57.0%, 여 58.9%였다¹⁰⁾.

2007년 우리나라 B형 간염 면역도 평가를 위해 검사한 만 4-6세 아동 3,003명의 anti-HBs 양성률은 56.0%로 나타났는데 집중 횟수별 anti-HBs 양성률을 살펴보면 기본 3회 접종을 마친 경우에는 94.9%에서 anti-HBs가 생겼음을 알 수 있다(Table 4)²¹⁾.

4) 수평 감염원

Kim 등²⁴⁾은 군 입영자 대상 연구에서 입영자 전체가 HBsAg 음성자인 93년 입영 코호트와 HBsAg 양성자가 섞여 있는 94년 입영 코호트를 이용하여 HBsAg 양성자가 음성자에 미치는 영

Table 3. Changes in HBsAg Prevalence in Children According to Events for the Prevention of Hepatitis B

Year	HBsAg (+)	Event	HBsAg Prevalence (%)		
			Preschool	Elementary school	Middle school
1983	plasma derived HBV vaccine launched in Korea			4.8% ²²⁾	
1985	start HBV vaccination				
1987	recombinant DNA vaccines launched in Korea				
1988	HBV vaccination for school age children in Korea				
1991	Listed on vaccination guideline for children				
1995	universal HBV vaccination for newborn infants in Korea		0.9% ¹⁷⁾		
1997-1999				3.4% ²³⁾ , 1.4% ¹⁹⁾	3.2% ¹⁹⁾
2002	Hepatitis B vertical transmission prevention program				
2006-			0.2% ²¹⁾		0.44% ²⁰⁾

Table 4. Positivity of HBsAg and anti-HBs According to HBV Vaccination Doses

Age (year)	Number	Positivity rate (%)		HBV vaccination		
		HBsAg	Anti-HBs	<2 doses	Complete 3 doses	Additional 3 doses
				Anti-HBs (+) 4 (40.0%)	Anti-HBs (+) 1,505 (54.3%)	Anti-HBs (+) 125 (89.9%)
4	988	3 (0.3%)	591 (59.8%)	3 (0.3%)	944 (95.5%)	41 (4.1%)
5	973	1 (0.1%)	531 (54.6%)	1 (0.1%)	922 (94.8%)	50 (5.1%)
6	959	2 (0.2%)	512 (53.4%)	6 (0.6%)	905 (94.4%)	48 (5.0%)
Total	2,920 (100%)	6 (0.2%)	1,634 (56.0%)	10 (0.3%)	2,771 (94.9%)	139 (4.8%)

향에 대한 통계적 검정을 실시하였다. 그 결과 집단 생활을 하더라도 HBsAg 양성인 무증상 보유자가 HBsAg 음성자의 B형 간염 발생에 영향을 미친다고는 말할 수 없다고 밝혔다. 참고로 HBV 보유자의 HBeAg 양성률은 수직감염이 주 전파경로가 되는 우리나라에서 외국에 비해 높은 편인데 군 입영자를 대상으로 한 연구에서는 HBsAg 양성자 23,802명 중에서 HBeAg 양성자의 범위는 47.9-55.6% (평균 51.8%)로 반 정도였다⁹⁾.

헌혈자들을 대상으로 조사한 HBsAg 양성률을 보면 예방접종이 도입되었던 1985년에는 7.4%의 헌혈자가 HBV 보유자였으나 2004년에는 0.2%로 감소하였다²⁵⁾. 과거에는 본인이 HBV 보유자임을 모르고 헌혈을 한 경우가 많았지만 근래에는 HBV 보유자인 경우 본인이 대부분 헌혈 부적격자임을 알고 있기 때문에 헌혈을 하지 않는다. 즉, 헌혈자를 대상으로 한 최근의 HBsAg 양성률을 성인에 대한 HBsAg 양성률로 추정할 수는 없다. 헌혈 혈액의 검사로 과거 PHA (passive hemagglutination)법도 사용되었으나 최근까지는 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)으로 검사를 하고 있었고 올해부터는 핵산증폭검사법(nucleic acid test, NAT)을 도입해 모든 헌혈 혈액을 검사하여 위 양성, 위음성을 없애고 있다. 또한, 헌혈 혈액의 HBsAg 양성률도 낮기 때문에 수혈로 인한 HBV 감염의 위험은 거의 없다고 판단할 수 있다.

HBV가 모유에서 검출은 되고 있지만 HBV 감염 산모의 아기가 태어난 후 12시간 이내에 예방접종과 HBIG를 투여하였다면 모유수유를 하여도 분유수유와 비교하여 감염률에 차이가 없기 때문에 전세계적으로 모유수유를 금하지 않고 있다²⁶⁾.

3. B형 간염 수직감염 예방

1) 가임기 여성의 HBsAg 양성률과 주산기 감염 현황

Chun 등⁸⁾이 1980년부터 1989년까지 보고된 문헌 분석에서 임신산모의 HBsAg 양성률은 6.57%였다. 질병관리본부 조사에 의한 우리나라 임신부의 HBsAg 양성률은 1995년 3.4%에서 2006년 3.2% 정도를 보이고 있다²⁷⁾.

1998, 2001, 2005년 추계 인구로 해당년도 유행수를 추정하였을 때 20-29세의 가임기 여성의 HBsAg 양성률은 각각 4.1% (167,432), 4.4% (173,722), 2.9% (106,528)였다¹³⁾.

현재 HBV 백신이 도입된 이후 출생한 어린이들이 성인이 되어 자녀를 가지는 시점이 되었고 10대 여성의 HBsAg 양성률도 1% 미만으로 낮으므로 앞으로 10년 후의 가임기 여성의 HBsAg 양성률도 1% 미만으로 감소할 것이다. 그러므로 출생할 아기들

의 HBsAg 양성률도 0.1% 미만으로 감소할 것으로 예상할 수 있다. 더불어 간경변증과 간세포암 등 HBV 관련 질환의 유병률도 향후 크게 감소될 것으로 예상된다.

Kong 등²⁸⁾은 2000년 어머니가 HBsAg 양성인 경우 자녀의 감염률을 조사하였는데 44.9% (140/312)에서 감염이 되어 있었다. 출생시 예방조치 도입에 따라 자녀의 나이가 적어질수록 감염률도 감소한 것으로 나타났는데 20세 이상 자녀의 54.7%가 감염된 것에 비해 10-19세 자녀는 33.3%, 10세 미만의 자녀는 7.6%가 감염되어 주산기 감염률이 지난 십수년 동안 급속히 감소하였음을 보여주었다.

2) 보편적 예방접종(universal vaccination)과 수직감염 예방사업

수직감염이 주된 HBV 감염 경로인 우리나라에서는 B형 간염의 퇴치를 위해서 1세 이하 영아시기의 HBV 감염을 막는 것이 가장 중요하다²⁹⁾. 보편적 예방접종 정책이 시행된 1995년부터 우리나라에서도 모든 신생아와 접촉 받지 않은 소아청소년을 대상으로 HBV 백신을 접종하였다. 신생아에게는 출생 24시간 이내 면역글로불린(100 unit)과 B형 간염 백신 0.5 mL를 접종하고, 이후 생후 1개월, 생후 6개월에 B형 간염 2, 3차 접종을 실시한 후 생후 9-15개월에 HBsAg, anti-HBs 검사를 실시한다. 그 결과 항체가 생기지 않은 경우에는 재접종을 해주고, HBsAg 양성자는 재검사를 실시한다²⁵⁾.

우리나라는 2002년 7월부터 B형 간염 수직감염 예방사업을 시행하고 있으며 10년 이내 신생아의 만성 B형 간염 유병률을 0.1%로 감소시키는 것을 목표로 삼고 있다⁷⁾. 또한 우리나라 전체 인구의 HBsAg 양성률을 1% 이하로 감소시키고 이로 인한 간 질환 발생률도 크게 감소할 것으로 기대하며 20년 이내에 B형 간염으로 인한 간암 발생률을 1/10로 감소시킬 것을 기대하고 있으나 인구 고령화와 만성 간염 치료 성적의 향상 등의 영향으로 간염 인구 자체의 감소는 향후 수십년간 전체 인구 증가에 비해 적을 것이므로 전체 인구의 HBsAg 양성률을 1% 이하로 도달시키지까지는 50년 정도는 걸릴 것으로 예상할 수 있다.

B형 간염 수직감염 예방사업에 신규등록된 누적 신생아수는 2007년 10월까지 78,573명으로 B형 간염 수직감염 노출 신생아 추정수 대비 신규등록률은 2002년 60%에 불과 하였으나 이후 꾸준히 증가하여 2006년에는 98%에 달하게 되었다(Table 5)⁷⁾. B형 간염 수직감염 위험에 노출된 신생아 추정수는 2006년 출생아수(약 50만명)에 산모 B형 간염 표면항원 양성률 3.2%를 곱하여 산출할 수 있다.

Table 5. Newly Registered Newborn Babies on Hepatitis B Vertical Transmission Prevention Program

	Total	2002 (Jul.-Dec.)	2003	2004	2005	2006	2007 (Jan.-Oct.)
Newborn babies exposed to the risk of vertical transmission	86,068	8,408	16,779	16,187	14,895	15,351	14,448
No. of newly registered newborn babies	78,573	5,114	14,900	15,590	14,486	15,064	13,419
Register rates (%)	91%	60%	89%	96%	97%	98%	92%

Table 6. The Results of HBsAg/anti-HBs Test after Completion of HBIG and HBV vaccination⁷⁾

Total	anti-HBs (+)	anti-HBs (-)	HBsAg (+)	HBsAg/anti-HBs (+/+)
33,634	28,616	3,604	1,209	205
100%	85.1%	10.7%	3.6%	0.6%

산모로부터 출생하는 신생아 14,000여 명으로 추산되며, HBIG 1회 접종, B형 간염 예방접종 3회 및 항원·항체 검사에 필요한 1인당 비용 120,000원 전액이 지원될 예정이다²⁷⁾. 현재 산부인과, 소아과 등, 병·의원과 보건소를 포함하여 4,000여 개 의료기관이 함께 참여하고 있다. 2005년 보건소 현황조사자료의 의료기관 참여 현황에 의하면 분만기관 참여율은 92%로 높은 수준을 보이거나, 접종기관(종합병원, 병원, 의원)의 참여율은 66-74%대로 낮은 수준을 보이고 있다³⁰⁾.

3) 수직감염 예방 실패 분석

B형 간염 수직감염 예방사업 결과 2007년 10월까지 1차접종 및 HBIG 접종자 78,573명, 2차접종 66,752명, 3차접종자는 54,246명이었다. 생후 9-15개월에 B형 간염 3차접종을 완료한 후 33,634명을 대상으로 1차 항원항체검사를 실시하여 85.1%의 대상자에서 항체가 형성되어 B형 간염으로부터 보호될 수 있었으나 적극적인 예방처치에도 불구하고 전체대상자의 약 4.2% (3.6%+0.6%)에서 표면항원양성자가 확인되었다(Table 6)⁷⁾.

전체 78,573명을 검사한 결과가 아니라 단점이 있지만 임신부의 반수 정도가 HBeAg 양성인 우리나라의 현실을 감안해보면 예방 실패자가 4.2%에 불과하고 anti-HBs 생성자가 85%나 된다는 것은 성공적인 예방사업 결과라고 볼 수 있을 것이다. 참고로 예방 조치 후 HBsAg/anti-HBs (+/+)로 검사가 나온 경우는 검사 오류, 항체 생성 과정, HBsAg 돌연변이 등을 생각할 수 있으나, HBsAg의 역가를 알 수 없으므로 구분할 수는 없다.

수직감염 예방사업에도 불구하고 한해 출생하는 신생아 14,000여 명의 4-5% 정도가 만성 HBV 보유자가 된다면 한해 550-700명의 신생아가 만성 B형 간염의 위협에 놓이게 될 것으로 예측할 수 있다²⁷⁾.

HBeAg 양성 산모로부터 분만된 신생아의 경우 예방조치를 시행하지 않으면 65-93%에서 보유자로 이행된다고 한다³¹⁾. 산모의 HBV DNA치와 HBeAg 역가에 따른 수직 감염 위험도 분석을 위해 2004년 질병관리본부 소화기바이러스과에서는 B형 간염 수직감염 예방사업에 참여한 B형 간염 산모를 대상으로 246개 보건소에서 857개의 HBsAg 양성 혈청을 수집, 검사하였다. 검사 결과를 분석한 결과, HBeAg 양성 산모에서 HBV DNA titer가 높은 경우의 신생아 감염률이 50%에 달했다. HBeAg 양성이거나 음성이라도 HBV DNA titer가 5×10^7 copies/mL 이상인 경우는 출산 직후 HBV 백신과 HBIG를 투여함에도 불구하고 30% 이상에서 백신 실패를 보이는 것을 확인할 수 있었다(Table 7). HBeAg 음성인 산모의 아기 가운데 HBV DNA titer가 5×10^7 copies/mL 이상인 경우는 HBeAg 음성 간염으로서 precore mutant 또는 core promoter mutant로 생각할 수 있다.

Table 7. Vaccine Failure Rate according to HBV DNA Titier and HBeAg Status³¹⁾

HBV DNA titer (copies/mL)	HBeAg	Vaccine failure rate
$5 \times 10^7 \leq$	Positive	47.9% (156/326)
$< 5 \times 10^7$	Positive	36.7% (11/30)
$5 \times 10^7 \leq$	Negative	30.8% (4/13)
$< 5 \times 10^7$	Negative	7.0% (34/485)

그러므로 HBsAg 양성인 산모의 경우 HBeAg 뿐만 아니라 HBV DNA치도 출산 전에 검사하여 대비할 필요가 있다.

적절한 수직감염 예방조치에 대한 연구를 살펴 보면, 우리나라에서 1997년 실시한 다기관 연구에서 HBsAg 양성 산모에게 태어난 신생아 435명에게 수직 감염 예방조치를 적절히 시행한 결과 감염률이 4.8%로 보고되었다³²⁾. 그러나 적절한 수직 감염 예방조치가 충분히 되지 않았을 것으로 추정되는 20세 이상 자녀 감염률 54.7%와 10-19세 자녀 감염률 33.3%는 수직 감염 예방조치의 중요성을 강조하는 부분이다²⁸⁾. 우리나라에서 2003년에 848개 병원을 대상으로 대규모로 설문 조사를 한 결과 연 100명 이상의 분만을 받는 341개 병원의 91.9%에서는 수직 감염 예방 조치를 90% 이상에서 실시한다고 응답하여 100%에는 미치지 못하였다³³⁾. 84.4%의 병원에서는 HBIG를 산모의 HBsAg 결과를 알기 전에는 투여하지 않았는데 HBsAg 검사 결과를 분만 전 후에 꼭 확인할 수 있는 장치가 필요할 것을 생각한다³³⁾.

예방접종의 적기접종 현황은 1차 접종 후 2개월 이내에 접종한 2차 적기접종률이 81%, 2차 접종 후 6개월 이내에 접종한 3차 적기접종률이 82%로, 낮은 적기접종률을 보이고 있어 체계적이고 지속적인 후후관리를 통하여 적기접종률 및 접종완료율을 높이도록 해야 한다²⁷⁾.

4. 소아 만성 HBV 감염자에 대한 일반적인 관리의 원칙³⁴⁾

- 1) 최소 6개월 간격을 두고 HBsAg, anti-HBc IgG가 2번 이상 양성임을 확인하여 감염이 만성임을 확인함.
- 2) 만성 간염의 평가를 위해 2세 이상의 소아에서는 매 6-12개월마다 ALT를 측정
- 3) HBeAg 양성 유무와 상관 없이 정상 ALT치를 보이는 소아인 경우 6-12개월 마다 추적 검사만 실시(매년 HBeAg, anti-HBe를 검사하여 자연적인 혈청전환이 생기는지 확인함).
- 4) 지속적으로 ALT치가 정상 상한치의 1.5-2배 이상으로 3개월 이상 높으면서 자연 혈청전환의 증거가 없는 소아인 경우 간생검을 고려하고 치료 여부를 결정함.

- 5) 정기적 진찰을 통해 만성 간질환의 증거가 있는지 찾음.
- 6) 집안 접촉인이 HBV에 면역을 가지고 있는지 확인하고 예방 접종을 실시.
- 7) 모든 B형 간염 환자와 HBV 보유자에게 A형 간염 백신을 접종함.
- 8) 혈청 alpha-fetoprotein는 매년 측정하고, 간 초음파는 적절한 시기부터 시작하여 정기적으로 검사함.
- 9) 학교 생활, 운동, 단체 급식을 포함한 일상 활동에 제한을 두지 않음(단, 타인에게 혈액을 통한 전염을 방지하기 위한 상담 교육 실시)
- 10) 청소년의 음주를 예방하도록 교육.

5. 소아 만성 B형 간염 치료지침

2007년 대한간학회에서는 만성 B형 간염 치료 가이드라인을 개정하였는데 대한소아소화기영양학회에서도 참여하여 소아 환자의 치료 가이드라인을 정비하였다. 소아 만성 B형 간염의 치료 대상은 만 2세 이상이며 6개월 이상 AST/ALT가 상승하고 혈청 HBV DNA가 양성인 경우이다³⁵⁾. 치료 약제로 인터페론 알파 600만 단위/m² (최대 1,000만 단위)를 주 3회 6개월 간 피하 또는 근육 주사하거나 라미부딘을 하루 3 mg/kg (최대 100 mg)을 HBeAg 혈청 전환 후 최소한 1년 이상 경구 투여하는 것을 권장하였다^{35, 36)}.

Lamivudine의 국내 소아에 대한 경험은 많지는 않으나 저자들은 치료 시작 2년 시점에서 비교하였을 때 lamivudine이 interferon보다 치료 효과가 우수한 편이며 부작용도 거의 없다는 연구 결과를 발표한 바 있다(26/40; 65% vs. 7/19; 37%, $P < 0.05$)²⁾. 또한 라미부딘 투약 중에 HBeAg이 소실된 환자는 63% (48/76)였고, HBeAg 소실환자 48명 중 13명(27.1%)은 HBsAg도 소실되어 어릴수록 성인 보다 우수한 치료 성적을 보고하였다^{37, 38)}.

Adefovir 등은 성인에서는 일차적으로도 사용되고 있으나 소아에서는 경험이 부족하고 현재 건강보험이 적용되지 않고 있다. 그러나 2007년 Sokal 등이 HBeAg 양성 만성 B형 간염 소아를 대상으로 adefovir 를 48주 치료하는 동안 내성이 발생하지 않아 2-18세 소아에서도 안전하다고 하였기 때문에 국내 라미부딘 내성 소아 환자에서 추가하여 사용할 수는 있을 것으로 생각한다^{39, 40)}. 성인에서 FDA의 승인을 받은 entecavir와 peginterferon α -2a는 국내 소아 만성 B형 간염에 아직 사용 허가가 나지 않은 상태이다.

6. 제 언

1) 보편적 예방접종(universal vaccination)과 수직감염 예방사업

신생아 감염률을 획기적으로 감소시켰고 향후 산모의 감염률도 감소시켜 수직감염의 악순환을 끊을 수 있을 것으로 기대한다. 수직감염 예방에 실패한 소아는 만성 HBV 감염자로서 계속 관리가 필요하다. Anti-HBs가 생기지 않은 어린이의 경우 가족

중에 HBV 보유자가 있으면 재접종을 의무화하고 항체 생성을 확인하고 관리한다⁴¹⁾.

2) 신생아, 소아청소년 전체 접종 모니터

출생 후 접종을 완료하지 않은 소아 청소년을 찾아서 보충 접종 실시를 유도한다. 2006년 학교건강검사 규칙이 개정되어 중학교 1학년 때 HBsAg 검사를 실시하게 되었다. HBsAg뿐만 아니라 ALT 검사도 추가하는 것을 고려할 수 있다.

3) 만성 HBV 보유자 관리, 등록 강화

감염병 역학조사 연보에서 간염의 지역별 통계를 살펴 보았을 때 특정 지역의 보고가 인구비로 볼 때 유의하게 적은 경우도 포함되어 있으므로 아직 완전한 보고 체계는 미흡한 것으로 생각된다⁴²⁾. 감염환자 등록과 정기적인 추적 검진을 통해 활동성 간염으로의 진행을 조기에 진단하고 적기에 치료하여 완치를 유도한다.

4) HBsAg 양성 산모 수직감염 예방교육

산전진찰 시 담당 산부인과 의사에게 HBV 보유자임을 고지하도록 하고 출산을 병원에서 하도록 지도하여 출생 직후에 수직감염 예방조치가 적절히 이루어지도록 해야 한다. 또한 부모 중에 HBV 보유자가 있는 경우 자녀들에 대한 HBsAg/anti-HBs 검사를 하고 HBV에 감염되었다면 정기적인 추적 검사를 시행하도록 권고해야 한다. 영유아기라 하더라도 경과 관찰 중 혈청 ALT치가 증가하기 시작하는 면역제거기에 들어서면 적극적인 치료를 고려할 수 있다²⁾.

5) 의료기관 계도와 감시

모든 산모에 대한 HBsAg 검사를 실시하고 HBsAg 양성일 경우 HBeAg과 HBV DNA 역가도 검사하여 신생아 출생 직후에 수직감염 예방조치가 적절히 이루어 지도록 계도한다. HBV 보유자의 배우자에 대한 anti-HBs를 검사하여 음성일 경우 예방 접종을 권유하여 가족에 의한 주산기 감염을 차단하여야 한다.

6) 공공 위생 감독, 관리 강화

소독 관리를 강화하여 침술, 문신, 이발, 미용, 신체 피어싱 등을 통한 혈액 전염성을 차단한다. 의료 기관의 경우 오염에 의한 감염 위험이 있는 장비의 경우 일회용 사용을 유도한다. 과거 바늘만 바꾸어 사용한 재활용 유리 syringe를 사용하는 경우는 더 이상 없지만, 내시경 겸자(forcep), 치과 기구 등도 의심 되는 감염원으로 추정할 수 있으므로 일회용 사용을 하거나 매번 멸균 소독이 가능한 기구를 사용하도록 한다. 또한 혈액원 검사법의 정도 관리를 통해 수혈 사고 예방이 필요하다.

7) 국민 홍보와 교육

B형 간염은 일상적인 활동으로는 전염되지 않고 혈액이나 체액을 통해 감염된다는 사실을 교육하여야 한다. 즉, 수혈(혈액 및 혈액제제), 산모에서 신생아로의 수직감염, 오염된 주사 바늘이나 침(acupuncture), 장기이식 등으로 전염된다는 점을 홍보할 필요가 있다²⁷⁾. 개인 위생 도구(면도기, 칫솔, 손톱깎기)는 공동으로 사용하지 않도록 유도한다. HBV 보유자는 헌혈을 하지 못하도록 교육한다.

결론

B형 간염이 만연한 우리나라에서 B형 간염을 퇴치하기 위한 노력은 계속되어 왔고 앞으로도 진행될 것이다. B형 간염 환자 치료뿐만 아니라 신환 발생 예방이 가장 중요하므로 예방접종과 수직감염 예방사업에 가장 큰 역점을 두어야 한다. 현재 소아청소년 연령에서 HBsAg 양성률의 감소 추세로 미루어 볼 때 향후 HBV 관련 간질환의 국내 발생이 급격히 줄어들 것으로 예측할 수 있으며 다음 세대에는 B형 간염을 우리나라에서 완전히 퇴치할 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

References

- 1) Choe BH. The management and treatment of chronic hepatitis B in Korean children. *Korean J Pediatr* 2007;50:823-34.
- 2) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared to interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-8.
- 3) Health Behavior and Chronic Disease Statistics. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention / Research team for chronic diseases 2006:114-9.
- 4) Annual statistical report of causes of death. In: Korea National Statistical Office 2004.
- 5) Huh K, Choi SY, Whang YS, Lee DS. Prevalence of viral hepatitis markers in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 1998;13:306-10.
- 6) Communicable diseases surveillance yearbook. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2006:400-3.
- 7) 2008 Guidebook of Hepatitis B vertical transmission prevention program. In: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs/Korean Centers for Disease Control and Prevention 2008:6-16.
- 8) Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean by literature review. *Korean J Epidemiol* 1992;14:70-8.
- 9) Kim RK, Ahn BM, Lee DS, Lee KM, Park YM, Lee YS, et al. Changes in the positivities of HBsAg and anti-HCV antibody among army draftees in Korea. *Korean J Hepatol* 2000;6:474-80.
- 10) Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:457-62.
- 11) The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III), 2005 - Health Examination-. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2006: 68-209.
- 12) Korea National Health and Nutrition Examination Survey. In: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs 2001.
- 13) The Third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III), Further investigation report - Health Examination -. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2007:194-204.
- 14) Communicable diseases surveillance yearbook. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention; 2005:suppl.1-5.
- 15) Choe BH. Hepatitis B virus: pathogenesis, molecular diagnosis, and clinical significance of mutation. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:51-65.
- 16) Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1535-9.
- 17) Choe YH, Seo JK, Yun JH, Lee HS. Recent changes in prevalence of hepatitis B viral markers in preschool children in Seoul, 1995. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1254-9.
- 18) Jang MK, Lee JY, Lee JH, Kim YB, Kim HY, Lee MS, et al. Seroepidemiology of HBV infection in South Korea, 1995 through 1999. *Korean J Intern Med* 2001;16:153-9.
- 19) Jang MK, Lee JY, Lee JH, Kim YB, Kim HY, Yoo JY. The investigation for the change of HBsAg positive rate of grade junior high high-schoolers for recent 3 years in Kangwon province. *Korean J Med* 2000;58:608-15.
- 20) Ministry of Education, Science, Technology. 2006 Report of the sampling analysis results of students' health examination. In: Yonhap News 2007:9-20.
- 21) Current state of survey of national immunity. In: Korean Centers for Disease Control and Prevention / Research team for epidemiology; 2008.
- 22) 2005 Report of the Korean Centers for Disease Control and Prevention In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2005:295-7.
- 23) Lee SY, Choi BY, Shin YJ, Bang KN, Ki M, Park HB, et al. A seroepidemiological study on hepatitis B vaccination program-in elementary school student from Kyonggi-do province. *Korean J Pediatr Infectious Dis* 1997;4:240-56.
- 24) Kim RK SI, Nam HM, Han KH. The incidence of hepatitis B in military service and the effect of asymptomatic HBsAg carriers on the incidence. *Korean J Prev Med* 1997;30:267-78.
- 25) 2006 Report of the Korean Centers for Disease Control and Prevention In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2006:144-8.
- 26) Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003;57:100-2.
- 27) KCDCP. Hepatitis B vertical transmission prevention program. In: Communicable Diseases Monthly Report, CDMR 2008:14.
- 28) Kong H, Kim JH, Cho NY, Kim YH, Jung KM, Yeon JE, et al. The hepatitis B carrier rate in siblings of patients with HBV-associated chronic liver disease. *Korean J Hepatol* 2001;7:387-91.
- 29) 2006 Report of the Korean centers for disease control and prevention In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2006:292-6.
- 30) 2005 Report of the Korean centers for disease control and prevention In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2005:147-51.
- 31) 2004 Report of the Korean centers for disease control and prevention In: Korean Centers for Disease Control and Prevention 2004:365-7.
- 32) Evaluation study for the efficacy improvment of vaccination

- program based on the goal establishment of national vaccination project. In: Council of Vaccination, Korean Centers for Disease Control and Prevention 1997:62.
- 33) Kim B, Seo K, Park S, Kim Y, Park O, Lee H, et al. Evaluation of prevention program for neonatal vertical transmission from HBsAg positive mother in Korea. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:2067-72.
- 34) Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003;23:59-68.
- 35) 2007 KASL chronic hepatitis B treatment guideline. In: The Korean Association for the Study of the Liver 2007:5-56.
- 36) Choe BH, Kim JM, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, et al. Lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B: long-term therapeutic response, optimal duration and resistance. Program and Abstract, the 39th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2006; Dresden, Germany; 2006. p. 47.
- 37) Kim JM, Choe BH. HBsAg loss by lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B. Program and Abstract, the 14th Annual meeting of the Korean Association for the Study of the Liver, 2008 May 17; Daegu: *Korean J Hepatol* 2008;14:s36.
- 38) Choe BH, Tak WY, Kweon YO. Predictors of therapeutic response and resistance by long-term follow-up in lamivudine treated children and adolescence with chronic hepatitis B. Program and Abstract, the 18th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2008; Seoul: *Hepatology International*; 2008. p. 220.
- 39) Sokal EM, Jonas MM, Kelley DA. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B. Program and Abstract, the 40th Annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2007; Barcelona, Spain; 2007. p. abstract 4.
- 40) Choe BH, Kim JO, Kim YM, Lee JH. Therapeutic efficacy of adefovir in children with chronic hepatitis B with lamivudine resistance. Program and Abstract, the 57th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2007 Oct. 19-20; Seoul; 2007. p. 233.
- 41) Choe BH. Hepatitis B vaccine: prevention of perinatal infection and management of nonresponder. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:91-100.
- 42) Epidemiological investigation on infectious diseases in Korea-annual report 2006. In: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs/Korean Centers for Disease Control and Prevention; 2006.