

만성 B형 간염 상담: 국내 인터넷 상의 흔한 오류를 중심으로

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실

최 병 호

Consulting about Chronic Hepatitis B: Focusing on Common Errors of Internet Website in Korea

Byung-Ho Choe, M.D.

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

Comprehensive understanding of the natural course of chronic hepatitis B virus (HBV) infection is mandatory for the management and treatment of chronic hepatitis B, of which the natural course consists of immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state, and reactivation phase. Evidence based medical approach is essential for the management of HBV carriers and treatment of active hepatitis to decrease risks of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma as well as to increase survival. In addition, education of patients or their parents are required to achieve a better therapeutic outcome and to prevent unconfirmed alternative medicine and anecdotal approaches. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11: 1~11**)

Key Words: Chronic hepatitis B, Hepatitis B virus, Treatment

서 론

B형 간염의 유병률이 높은 우리나라에서는 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus, HBV) 보유자가 10세 이상 인구의 4% 정도를 차지하고 있다^{1,2}. 아직도 수백만 명의 HBV 보유자와 간염환자가 만성 간염에 대한 관련

의학 정보를 얻고 상담을 하기 위해 인터넷을 검색한다.

간사랑동우회(<http://www.liverkorea.org/>)를 비롯한 많은 cafe와 website가 인터넷 공간에 존재하고 있으나, 관련 전문가가 정보를 제공하는 곳보다 훨씬 많은 website가 인터넷 공간에 존재하며 잘못된 정보를 확대 재생산하고 있는 실정이다. Interferon과 nucleoside analogue제의 등장 이후 만성 B형 간염의 치료 성적이 획기적으로 좋아지고 있으나 아직도 일부 website에서는 현대의학에서 만성간염을 치유하지 못한다고 주장하며 자연의학과 식이요법을 권하고 있는 실정이다. 검증받지 않은 website의 대부분은 상업적 목적이 의심되

접수 : 2008년 1월 31일, 승인 : 2008년 2월 29일
책임저자 : 최병호, 700-721, 대구광역시 중구 삼덕 2가 50
경북대학교병원 소아청소년과
Tel: 053-420-5704, Fax: 053-425-6683
E-mail: bhchoi@knu.ac.kr

는 민간요법을 권유하고 있는데 이들의 주장에는 많은 오류를 내포하고 있다. 즉 검증되지 않은 치료로 누가 나왔다고 하더라도 또는 본인이 나왔다고 주장하는 식의 주관적 경험을 증례 보고 수준으로 언급하고 있다. 그러나 대상 환자가 치료 대상이었는지 불확실할 뿐만 아니라 같은 치료를 한 환자들에 대한 치료 성적조차도 없다. 또한 대조군이 없으며 치료에 관계 없이 자연 치유가 되었는지도 알 수 없다. 더욱이 그러한 대체 요법으로 치료한 후 최종적으로 간 상태가 정말 건강한지 알 수 없다는 것이 큰 문제이다.

이에 저자는 인터넷 상의 cafe를 비롯한 website 등을 중심으로 검색하여 잘못된 지식이나 상담 중에 흔한 오류와 실수에 대한 내용을 모아 설명과 함께 정리해 보 고자 한다.

본 론

1. 만성 B형 간염의 자연경과(Fig. 1)

HBsAg이 6개월 이상 존재하는 것으로 확인된 소아 만성 B형 간염은 수직감염에 의한 경우가 대부분이다³⁾. 이 경우 면역관용기를 거치게 되는데 전형적으로 HBV의 증식이 활발하여 HBeAg이 양성이며 혈청 HBV DNA치가 10⁵ copies/mL 이상(실제로는 10⁷~10¹⁰ copies/mL 이상)으로 높게 측정되지만 AST/ALT는 정상이다. HBV는 간세포를 직접 공격 하지 않는 바이러스이므로 HBV의 증식은 활발하더라도 간손상은 적다.

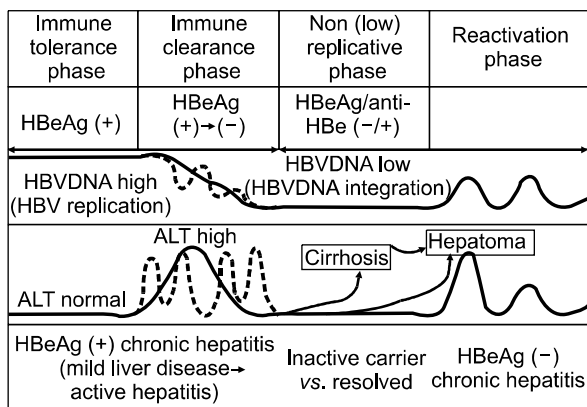


Fig. 1. The natural course of chronic hepatitis B virus infection (modified from Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23(1):48).

우리 몸의 면역계가 HBV에 감염된 간세포를 파괴하지 않고 관용을 베풀어 내버려 두는 시기이다⁴⁾.

이후 면역제거기가 되면 간 조직의 괴사가 동반되면서 손상된 간세포에서 나온 transaminase에 의해 ALT치가 상승한다. HBeAg이 양성이면서 혈청 HBV DNA치가 등락하며 간 조직의 괴사와 섬유화가 진행되는 활동성 간염 시기이다. 수직감염자의 대부분이 35세 이전에 활동성 간염으로 진행된다.

면역제거기가 끝날 무렵이 되면 감염된 간 세포가 제거되면서 HBeAg이 음전되고 anti-HBe가 양전되는 HBeAg 혈청전환이 생기고 HBV의 증식이 사라지는 비증식기가 된다⁵⁾.

이때 혈청 aminotransferase의 정상화와 더불어 혈청 HBV DNA치도 2,000 IU/mL (10⁴ copies/mL) 미만으로 감소하게 되는데 이 시기를 비활동성 HBV 보유자 상태라고도 한다. 치료를 받은 적이 없는 비활동성 보유자는 2/3에서 HBV 비증식 상태로 장기간 유지되지만 약 20%에서는 증식기로 재활성화 될 수 있다는 점이 중요하며 일부에서는 반복적으로 증식기와 비증식기를 오가기도 하며 HBeAg 양성 만성 간염으로 되돌아가는 경우도 4% 정도였다^{6,7)}.

오해 1-1: 보균자(HBV 보유자)는 간 조직검사를 하면 대부분 정상이다.

해명: HBsAg 양성이며 ALT가 정상인 HBV 보유자의 경우 일반적으로 보균자라고 불리우지만 어릴 때부터 계속 ALT가 정상이었던 HBV 보유자는 면역관용기에 해당하며 간조직 상태도 양호하다⁸⁾. 그러나 간염을 앓은 적이 있는 경우의 비증식기 HBV 보유자와는 간 조직 상태가 다를 것이며 예후도 다를 것으로 추정할 수 있다. 비증식기의 간 조직 소견은 염증과 섬유화가 경미한 경우도 많지만 면역제거기에 간손상이 심했던 경우에는 간경변증을 보이기도 한다. HBsAg만 가진 성인의 건강보유자도 간생검을 해보면 40%에서 만성 간염 소견을 보여 상당수가 자신도 모르게 만성간염을 경험한 것으로 추정된다⁹⁾.

오해 1-2: 보균자에서는 간합병증(간경변, 간암)이 생기지 않는다.

해명: 면역제거기가 길고 ALT 악화가 심하게 자주

발생할수록 간경변증 혹은 간암 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다. 성인의 경우 간경변증이 있는 HBV 보유자는 매년 2~3%에서 간암이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 간경변증이 없는 보유자에서도 매년 1% 미만에서 발생하지만 이 경우에도 면역관용기인지 비증식기인지에 따른 구분이 필요할 것으로 생각한다¹⁰⁾. 특히 면역 제거기에 간손상의 진행을 막지 않고 간염을 방치한 경우에는 실사 HBeAg 또는 HBsAg의 혈청전환이 자연적으로 생기더라도 후에 간경변이나 간세포암으로 진행되는 것을 막을 수 없다는 보장은 없다^{11,12)}.

오해 1-3: HBeAg은 시간이 지나면 대부분 저절로 없어진다.

해명: 면역관용기에서 HBeAg이 저절로 없어지는 경우는 드물다. 대만의 경우 자연적 HBeAg 혈청전환율이 3세 미만에서는 연 2% 미만이다가 3세 이상에서는 1년에 4~5%까지 증가하였다¹³⁾.

자연적인 HBeAg의 소실은 면역제거기를 거치면서 일어나게 된다. 자연적인 HBeAg 혈청 전환은 유아에서부터 40대까지 다양한 시기에 나타나는데 주로 15~30세 사이가 흔하다. 수직 감염이 전파의 주 경로가 되는 아시아권에서는 면역제거기가 오는 시기가 좀 더 늦어 30~40대가 흔하다⁶⁾. HBeAg 혈청 전환이 자연적으로 일어나기 전인 면역제거기 초기에 적절하게 치료하지 않은 경우 이미 발생하여 진행한 간 손상을 피할 수 없게 된다.

오해 1-4: HBsAg의 자연 소실률은 1년에 10% 정도 된다.

해명: 우리나라에서는 수평 감염이 주가 되는 서구와 달리 HBsAg이 자연 소실되는 경우는 극히 드물다. 우리나라와 같이 수직 감염이 주종을 이루는 대만의 경우에도 HBsAg의 자연 소실률은 구미지역보다 훨씬 낮아서 연 0.56%였다^{13,14)}. 또한 국내 보고에서도 HBsAg은 19세까지 1.5%에서만 자연 소실이 되었다¹⁵⁾.

2. 소아 만성 B형 간염 바이러스 보유자의 관리

오해 2-1: 소아는 대부분 보균자이므로 관리가 필요 없다.

해명: 소아 만성 B형 간염은 대개 면역관용기를 거치

게 되는데 ALT가 정상이고 간조직의 염증도 없거나 경미하다. 이 시기는 일반적으로 10~30년 지속되지만 소아 연령에서도 면역제거기로 진행되는 경우도 흔하다¹⁶⁾. 국내 보고에 의하면 소아 만성 B형 간염 환아 또는 HBV 보유자 214명을 20년간 추적 관찰한 결과 HBeAg은 10세까지 11%, 19세까지 32%에서 자연 음전되었다고 한다¹⁵⁾. 대만에서도 10세까지 HBeAg 소실이 24%에서 일어났다고 보고하였다¹³⁾. 즉, 소아청소년기에 면역 제거기가 와서 자연적인 HBeAg 혈청전환이 일어나는 경우가 1/3 정도 된다는 것을 알 수 있다. 그러므로 소아기에도 정기적인 관리를 소홀히 하면 자신도 모르게 활동성 간염을 앓고 지나가는 경우가 흔하므로 최소 6개월마다 ALT치를 확인하는 것이 필요하다.

오해 2-2: 소아의 만성 간염은 활동성이라도 간손상이 거의 없다.

해명: 만성 B형 간염을 가진 소아의 간조직 소견은 염증과 섬유화 정도가 경증인 경우가 대부분이지만 간경변이나 간세포암 등 심한 경우도 있다³⁾. 서구에서도 HBeAg 양성이면서 ALT가 증가된 경우에는 소아청소년(1~19세, 평균 9.8세)에서도 간생검의 반 이상에서 섬유화가 중등도 이상으로 진행되어 있었고 간경변으로 진행된 경우도 있었다¹⁷⁾.

오해 2-3: 소아의 B형 간염은 대부분 치료가 필요없다.

해명: HBV의 만성 감염을 가진 소아의 경우 대부분 무증상이지만 면역제거기에 치료하지 않을 경우 간경변이나 간세포암으로 진행할 위험성을 내포하고 있으며, 이는 HBeAg 혈청전환이 생길 때까지 걸린 기간과 비례한다^{18~21)}. 간경변이나 간세포암으로 진전한 성인의 만성 B형 간염의 상당수가 소아기에 감염되었다는 사실에 주목하여야 한다. 그러므로 소아기 만성 B형 간염은 적절한 치료 시기를 놓치지 않기 위해서 꾸준한 추적관찰이 필요하다. 면역제거기가 시작되면 치료를 적극적으로 시작할 것을 고려하여야 한다.

3. 만성 B형 간염의 진단

오해 3-1: HBeAg 양성이면 모두 활동성 간염이다.

해명: HBeAg은 면역관용기와 면역제거기 모두에서 양성이다. 혈청 HBV DNA와 ALT를 보고 구분하여야

한다. HBeAg의 titer도 감별에 도움을 줄 수 있다. HBeAg이 양성이고 혈청 HBV DNA치가 $10^{7\sim 10}$ copies/mL 이상이면서 혈중 transaminase인 AST/ALT치가 증가한 경우를 활동성 간염이라고 한다.

오해 3-2: HBeAg 음성이면 모두 비활동성 간염이다.

해명: HBV DNA는 높으면서 HBeAg이 음성인 만성 B형 간염은 precore mutant 바이러스나 core promoter 변형체에 의한 HBeAg 음성 만성 B형 간염이다²²⁾. HBeAg 음성이지만 혈청 HBV DNA치가 $10^{4\sim 8}$ copies/mL 이상이고 혈중 ALT가 높다면 HBeAg 양성인 경우와 같이 활동성 간염에 해당하며 역시 치료가 필요하다²³⁾. 소아기에 흔하지는 않지만 드물지 않으며 관리와 치료 시에 주의하여야 한다²²⁾. HBeAg 음성 만성 HBV 감염환자에서는 HBeAg만으로는 바이러스의 증식이 활발한지를 알 수 없기 때문에 바이러스성 반응(viral response; VR)을 알기 위해서는 혈청 HBV DNA 정량 검사가 특히 중요하다. Lamivudine 사용 중 HBV DNA가 억제 ($< 10^5$ copies/mL)되면 마치 HBeAg 양성 만성 B형 간염환자에서 HBeAg 혈청전환이 생긴 것과 같은 검사 소견을 보이게 되므로 치료 관찰 중에 주의하여 실수로 투약을 중단하지 않도록 하여야 한다. HBeAg 음성 환자에서는 처음부터 anti-HBe가 양성으로 나타나기 때문에 HBeAg의 혈청전환을 알 수가 없으며 최소 2년 이상의 치료가 실시된다.

오해 3-3: HBeAg이 사라지면 만성 간염이 나은 것이다.

해명: HBeAg 혈청 전환은 치료에 의하여 유도할 수 있으나 치료를 하지 않고 HBeAg이 소실되는 자연적인 HBeAg 혈청 전환은 면역제거기를 거치면서 생기는 것이다. 면역제거기 즉, 활동성 간염의 기간과 정도에 따라 간 합병증이 증가할 수 있다. 민간요법 등의 잘못된 치료를 하여 간염을 오랜 기간 악화시킨 후 ALT가 정상화되고 HBeAg이 소실되었더라도, 만성간염의 자연 경과 중 치료하지 않고 비증식기로 넘어간 경우와 마찬가지로 간염의 합병증을 막을 수는 없다. 자연적인 HBeAg 혈청 전환이 생긴 성인의 경우 예후가 양호한 편이나 1/3에서는 활동성 간염(HBeAg 양성 또는 음성)이 재발하게 되고 그중 일부에서는 간경변증이나 간암

으로 발전할 수 있다⁶⁾. 수평감염에 의한 유럽의 소아 만성 간염 환아들은 평균 5.2±4.0년 추적 관찰 결과 대부분 HBeAg이 소실되었고 예후가 양호하였지만 일부는 HBeAg 음성 만성간염으로 이행하거나 간세포암으로 진행하기도 하였다¹¹⁾.

오해 3-4: HBeAg이 사라지면 간암이 더 생긴다.

해명: HBeAg 양성 환자는 HBeAg 양성 기간이 길수록 또 간염의 재활성이 잦을수록 간경변증으로 진행률이 높다²¹⁾. 또한 혈청 HBV DNA level이 10^4 copies/mL 이상으로 지속적으로 증가되어 있는 것도 간세포암으로 진행할 위험이 높은 인자이다²⁴⁾. 그러므로 면역관용기와 면역제거기가 길수록 만성간염에 의한 합병증은 증가하게 되는 것이며 특히 면역제거기 시기가 결정적인 영향을 준다. 만성 간염의 자연경과를 살펴보면 HBeAg이 소실될 무렵부터 간합병증이 증가하는 것으로 보이지만 HBeAg이 면역제거기 초기에 소실될 경우 HBeAg 양성 기간과 HBV DNA 증가 기간이 동시에 감소하게 되므로 만성간염의 합병증도 감소하게 될 것으로 생각한다.

또한 HBeAg이 사라졌더라도 혈청 HBV DNA를 검사하여 HBeAg 음성 만성간염인지 꼭 확인이 필요하다.

오해 3-5: HBsAg 양성이면 모두 간염이다.

해명: HBsAg titer가 양성과 음성이 경계에 있을 만큼 낮은 경우 위양성인 경우가 많다. 또 개인 의원이나 검진기관에서 의뢰된 경우 RPHA법으로 검사한 경우가 많으므로 예민도와 특이도가 높은 RIA 또는 EIA를 이용한 titer의 확인이 필요하다²⁵⁾.

4. 만성 B형 간염의 치료 시점

오해 4-1: 혈중에 간염 바이러스가 많고 HBeAg 양성이면 활동성 간염이므로 ALT가 정상이더라도 치료를 해야 한다.

해명: 면역관용이기에 있어서 HBeAg 양성은 활동성 간염이란 의미가 아니다. 면역관용이기에 치료를 할 경우 거의 정상 간조직이므로 호전을 기대할 것이 없으며 HBeAg의 소실도 기대할 수 없다. 약제 내성만 길러 향후 활동성 간염 발생시 치료 실패를 가져올 수 있으며

로 AST/ALT가 정상인 HBV 보유자의 경우에는 치료하지 않는다⁴⁾.

오해 4-2: HBeAg 양성이면서 HBV DNA와 ALT가 증가되면 치료를 시작하면 된다.

해명: 치료 대상자는 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거, 즉 HBsAg, HBeAg, HBV DNA가 양성이면서 ALT가 지속적으로 증가되어 있을 때 만성 B형 간염의 면역 제거기로 진단하고 치료를 고려할 수 있다.

그러나 ALT의 상승이 만성 B형 간염에 의하지 않은 경우도 있으므로 유의하여야 한다¹⁶⁾. 예를 들어 영아의 경우 호흡기 감염, 요로감염을 비롯한 전신 감염이 있을 때 수개월간 ALT 증가를 보일 수 있으므로 HBV 보유자의 경우 함부로 치료를 시작하지 않도록 주의하여야 한다. 또한 비만이 점점 증가하는 요즘에는 HBV 보유자인 비만아도 증가하는 추세이므로 지방간염이 동반된 경우도 드물지 않게 본다. 이 경우에는 먼저 체중조절을 시도하여 ALT가 정상이 되는지 확인할 필요가 있으며 그렇지 않으면 간생검을 통해 HBV 관련 간염의 정도를 확인할 필요가 있다. 또한 윌슨병, 근육병 등도 지속적인 ALT 상승을 보이기 때문에 HBV 보유자인 경우 반드시 감별하여야 한다.

ALT 증가가 있더라도 정상 상한치의 2배 미만인 경우에 치료를 시작할 경우에는 약제 내성이 증가하기 때문에 치료에 실패할 가능성이 높아지게 되므로 주의하여야 한다²⁶⁾.

오해 4-3: 혈청 ALT가 높고 HBV DNA가 낮을수록 치료가 잘 되므로 그때까지 기다린 후 치료하는 것이 좋다.

해명: 혈청 ALT가 높고 HBV DNA가 낮은 시점은 면역제거기의 끝부분에 해당하는 시점으로 자연적인 HBeAg 혈청전환 시기와 겹치게 된다. 그러므로 이 시기까지 기다려서 치료를 시작하면 HBeAg 혈청전환율은 증가하게 되지만 면역제거기를 치료하지 않고 방치하게 된 결과를 초래할 수 있다. 단지 HBeAg 혈청전환만이 치료의 목표인 것은 아니다. 만성 B형 간염의 치료의 목표는 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 HBV 증식의 중단, ALT의 정상화, 간 조직병리의 회복을 통해 간경변 또는 간세포암으로 진행되는 것을 막아

합병증을 예방하고 사망률을 감소시키는데 있다²⁷⁾. 즉, 면역 제거기에 간조직 괴사와 섬유화가 심하고 경과가 오래 갈수록 간경변증으로 진행할 가능성이 높으므로 간의 염증이 동반된 면역제거기에 해당하는 시기를 짧게 하여 간의 염증을 회복시켜주는 것이 중요하며 활동성 간염을 방치하거나 민간요법 등으로 간염을 악화시키는 일은 피해야 한다. 이는 소아라고 해서 예외일 수는 없다.

5. 만성 B형 간염의 nucleoside analogue (lamivudine) 치료

오해 5-1: HBV를 계속 억제하는 것이 중요하므로 평생 lamivudine을 사용하면 된다.

해명: Lamivudine을 장기간 사용하면 약제 내성이 점점 많이 발생한다. 우리나라 성인의 경우 치료 시작 2년, 3년 후에 36%, 52%의 환자에서 바이러스성 돌파현상(viral breakthrough)이 발생한다²⁸⁾. 소아의 경우 치료 2년째 내성률은 23%였다²⁹⁾. YMDD 돌연변이에 의해 약제 내성이 생기면 결국 돌파현상에 의해 간기능이 악화될 수 있으며 다른 약제로 바꾸어야 할 경우가 생긴다. 약제 내성이 생기기 전에 HBeAg 혈청전환이 일어나야 치료에 성공하는 것이다.

오해 5-2: Lamivudine을 오래 사용하면 돌연변이가 많이 생기므로 1~2년 정도 치료 기간을 정해두고 사용한 후 중단한다.

해명: Lamivudine은 일정기간을 정해두고 치료를 하다가 중단하는 치료제가 아니라 HBeAg 혈청전환이 생길 때까지 꾸준히 사용하는 약이다. 그 이전에 중단하게 되면 대부분 재발하게 된다. HBeAg 양성 환자에 대한 항바이러스 치료의 목표는 HBV DNA치가 PCR 검사에서 검출되지 않으며($<10^3$ copies/mL), 혈청 ALT가 정상화 되고, 약을 중단하기 전 최소 1년 이상은 HBeAg이 지속적으로 검출되지 않으면서 anti-HBe가 양성으로 유지되는 것이다^{30,31)}. HBV DNA의 억제는 간 조직의 회복과 HBeAg 혈청전환과 밀접한 연관을 가진다³²⁾.

오해 5-3: Lamivudine을 사용 중 몇 번 약을 복용하지 않더라도 치료 결과에 영향을 거의 주지 않을 것이다.

해명: Lamivudine 사용시에는 환자 순응도가 치료 결과에 매우 지대한 영향을 준다. 약을 제대로 먹지 않을 경우 약제 내성 발생이 훨씬 높아지게 되며 치료 성적이 필연적으로 낮아지게 되므로 환자와 보호자에 대한 충분한 교육이 필요하다³³⁾. 환자와 보호자에게 신뢰를 주지 않고 무작정 약만 복용하라고 하는 것은 삼가야 한다. 소아에서 약 복용을 잘한 경우에 lamivudine 내성은 성인에 비하거나 외국 소아 보고와 비교하여도 훨씬 낮았다²⁶⁾.

오해 5-4: HBeAg 혈청전환 후 바로 약을 중단하면 된다.

해명: 국내 보고에서는 HBeAg 혈청전환이 일어난 후 lamivudine을 추가로 6개월 이상 더 치료하고 중단한 군에서 치료 중단 2년 후에도 치료 반응이 90%에서 지속되었다. 반면에 추가로 6개월 미만을 치료하고 약을 중단한 군에서는 20%에서만 치료 반응이 지속되어 의미 있는 치료 반응 유지율의 차이를 보였다³⁴⁾. 즉, HBeAg 혈청전환 전이나 직후에 lamivudine을 중단할 경우 재발이 흔하다. 2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료 지침에 의하면 성인과 소아 모두에서 HBeAg이 소실된 후 1년 이상 추가 투여할 것을 권장하고 있다³¹⁾. HBeAg 혈청전환이 되기 전에 임의로 투약을 중단하면 HBV DNA가 다시 증가하게 된다.

오해 5-5: Lamivudine으로 치료해도 HBV를 완전 박멸할 수 없으므로 언젠가는 재발한다.

해명: Lamivudine은 간세포 핵 내에 존재하는 HBV의 covalently closed circular DNA (cccDNA)에는 영향을 미치지 못하여 1년 간 치료를 하더라도 감염된 간세포의 10%는 살아남을 수 있다³⁵⁾. 그러나 HBV의 증식이 충분 기간 억제되면 HBV DNA치는 항바이러스제에 저항할 수 없는 수준까지 감소할 것이다. B형 간염의 완치는 간세포핵 내에 남아있는 cccDNA의 제거가 일어나는 것으로 간세포의 정상적 교체(turnover)와 숙주 면역의 재활성화에 의하여 가능할 것이다²²⁾. 그러므로 HBeAg이 소실된 후 1년 이상의 추가 투여가 필요하다.

오해 5-6: 치료해도 HBsAg 소실은 일어나지 않는다.

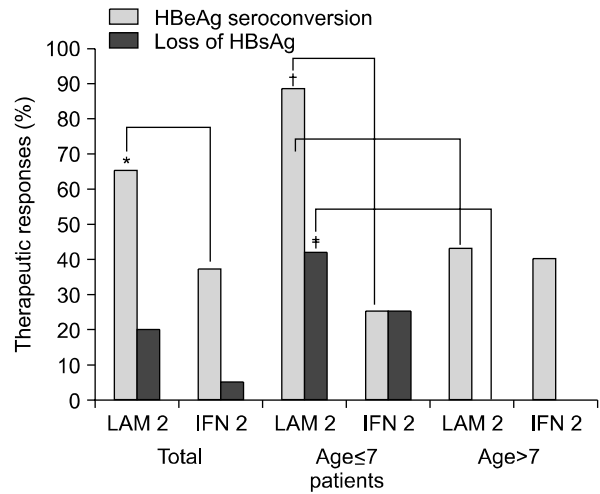


Fig. 2. Therapeutic efficacy in children treated with lamivudine or interferon according to age difference 2 years after the initiation of treatment. * vs. IFN 2: $p < 0.05$, † vs. IFN 2, age ≤ 7 , and vs. LAM 2, age > 7 : $p < 0.01$, ‡ vs. LAM 2, age > 7 : $p < 0.01$.

해명: HBsAg의 소실이 만성 HBV 감염 치료의 최종 목표이지만 성인의 경우에는 거의 일어나지 않는다. 그러나 저자 등은 lamivudine 장기 치료 후 학동 전기 소아에서는 HBsAg의 소실이 치료 시작 2년째 42%에서 생긴 것을 보고한 바 있다(Fig. 2)²⁹⁾. 그러나 HBsAg 소실은 학동기 이후의 소아에서는 성인과 마찬가지로 거의 생기지 않는다.

오해 5-7: 소아는 치료하지 않아도 저절로 잘 낫는다.

해명: 저자 등은 소아에서 lamivudine 치료를 시작하여 2년이 지난 시점에서 치료 성적을 분석한 결과 성인에 비하여 더 좋으며 소아에서 interferon을 사용한 경우보다 더 나은 결과를 보고한 바 있다^{29,36)}. 그러나 치료하지 않은 경우 HBeAg의 자연 혈청전환율이 성인에 비해 더 높다는 보고는 없으며 interferon 치료 성적도 같은 조건(치료 전 ALT, HBV DNA level)의 성인에 비해 높지는 않은 경향을 보인다(Fig. 3)²⁹⁾.

오해 5-8: 면역 강화 요법을 하면 치료에 도움이 된다.

해명: Nucleoside analogue 등장 이전에는 interferon과 여러 약제의 병합 요법이 시도되었으나 현재까지 만성 B형 간염 치료에 면역 강화제가 치료에 도움이 된다고 완전히 증명된 경우는 없다³⁷⁾. 또한 이론적으로 면역관

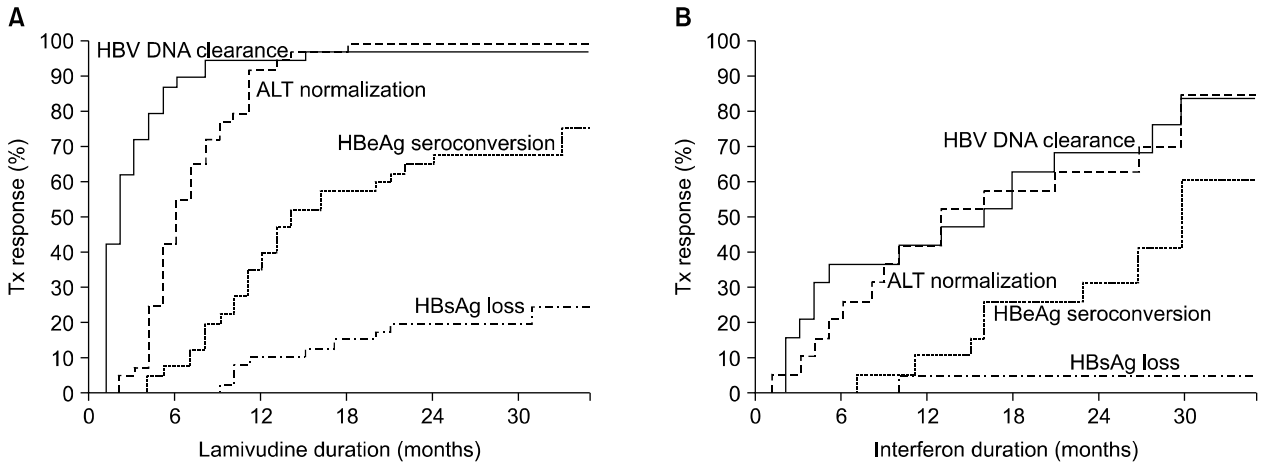


Fig. 3. Cumulative proportion of therapeutic responses including HBeAg seroconversion rates in lamivudine (A) or interferon (B) treated children, calculated using the Kaplan-Meier method. Cumulative proportion of ALT normalization, HBV DNA clearance and HBeAg seroconversion were higher in LAM-treated group than IFN-treated group (Wilcoxon test, $p < 0.01$ for ALT and HBV DNA; $p < 0.05$ for HBeAg seroconversion). HBeAg seroconversion is defined as loss of HBeAg from serum and concomitant development of anti-HBe.

용기나 면역제거기에 T세포 면역이 강화된다면 간세포 파괴를 촉진하게 되는 결과를 초래할 수 있으므로 면역을 강화시킨다고 주장하는 민간요법은 권하지 않는 것이 좋다고 생각한다.

6. 만성 B형 간염의 예방

오해 6-1: 분만시 양수를 먹거나 접촉해서 감염되는 경우가 많으므로 제왕절개술로 출생하는 것이 좋다.

해명: 분만시 HBV의 전파를 차단하기 위해 제왕절개술에 의한 분만도 시도된 적이 있으나 권장되지는 않고 있다. 대만에서의 보고에 따르면 제왕절개술에 의한 분만아(6/62, 10%)보다 정상 자연 질식 분만아(96/385, 25%)에서 HBV 감염률이 높다고 하였다³⁸⁾. 그러나 최근 중국에서 144명의 정상 자연 질식 분만아와 117명의 제왕절개술에 의한 분만아를 비교 연구한 결과에 따르면 생후 12개월에서 아기의 anti-HBs 생성률은 각각 78.9%, 86.4%이었고 HBsAg 양성률은 8.1%, 9.7%로 비슷하였다³⁹⁾. 단, 질식 분만의 경우 난산으로 인하여 분만 시간이 길어진다면 태반 용모 박리에 의한 감염 가능성이 더 증가할 수 있을 것으로 생각한다.

오해 6-2: 간염을 가진 어머니는 아기에게 모유를 먹이지 않아야 한다.

해명: 우리나라 소아에서 HBV의 주된 전파는 수직 감염(주산기 감염)에 의한 것이다. 수직 감염의 전파기전은 분만시 또는 자궁내 감염을 들 수 있다. 출생시 신생아의 대부분이 HBsAg 음성인 것으로 보아 분만시 감염이 대부분을 차지할 것으로 보인다. 분만시 감염의 경로로는 태반을 통한 HBV의 전파, 출생시 HBV에 오염된 양수나 혈액을 삼킨 것 등을 생각할 수 있다. 양수에는 HBV가 존재하지 않기 때문에 제왕절개를 통한 출산인 경우에는 질식 분만보다 수직 감염 예방률이 훨씬 높아야 할 것이나 실제로 그렇지 않으므로 양수나 혈액을 삼켜서 전염이 된다는 가설은 신뢰성이 떨어진다. 그러므로 진통 기간 동안 자궁 수축에 의한 태반 용모의 박리가 생기면서 산모의 혈액이 아기에게 수혈되는 것이 큰 원인일 것으로 생각한다⁴⁰⁾. 자궁내 감염의 위험 요인으로는 HBeAg 양성 산모이면서 질박 유산이 있었던 경우를 들 수 있으며 태반 내의 용모 모세혈관 내피세포에서 HBV를 발견할 수 있었던 것으로 보아 HBV가 자궁 안에서 태아에게 넘어갈 수 있을 것으로 보인다⁴¹⁾. HBV가 모유에서 검출은 되고 있지만 HBV 감염 산모의 아기에게 출생 후 예방접종과 HBIG를 투여하였다면 모유수유를 하여도 분유수유아와 비교하여 감염률에 차이가 없기 때문에 전세계적으로 모유수유를 금하지 않고 있다^{42,43)}.

오해 6-3: 출생시 예방조치로 95% 예방이 된다.

해명: 산모가 HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 경우에 수직 감염을 예방하지 않으면 신생아의 85~90%에서 HBsAg이 양성인 것으로 보고되고 있으나 수직 감염 예방조치를 통해서 HBV 감염을 85~95%에서 예방할 수 있으며 출생 24시간 이내에 B형 간염 백신만 투여하였더라도 70% 이상에서 예방이 된다⁴⁴⁾. 우리나라에서 B형간염 수직감염 예방사업을 벌인 결과 84%의 대상자에서 항체가 형성되었고 예방치에도 불구하고 전체대상자의 약 4%에서 HBsAg 양성자로 확인되었다²⁾. 그러나 HBeAg 양성 산모의 출생 자녀인 경우 수직감염률은 더 높을 것으로 추정된다. HBsAg 양성인 산모가 HBeAg, HBV DNA 음성인 경우에는 수직 감염률이 5% 미만으로 현저히 감소한다.

오해 6-4: 면역글로불린을 매달 계속 맞으면 예방 효과가 좋다.

해명: 출산 시 HBV 수직 감염을 받으면 HBV는 신생아의 혈액을 통해 간으로 가서 간세포 안에서 증식을 하게 된다²²⁾. 혈청 HBV DNA의 평균 반감기는 약 1~2 일인데 하루에 10^{11} HBV 입자(virion)의 생산이 가능하다⁴⁵⁾. 간세포 안에서 HBV의 증식은 기하급수적으로 일어나기 때문에 출산 12시간 내에 HBIG를 사용하여 감염된 HBV를 중화시키는 것이 중요하며 그 동안 백신을 통한 항체 유도가 필요하다. 이론적으로는 되도록 출생 직후에 HBIG와 HBV 백신을 투여하는 것이 바람직하다. 그러나 간세포 내에서 HBV의 증식이 이미 왕성하게 진행된 후에는 HBIG를 더 이상 계속 투여하더라도 효과는 거의 없을 것으로 생각한다.

오해 6-5: 한번 항체가 확인되었으면 엄마가 HBeAg 양성이라도 안심하여도 된다.

해명: 어린 영아 시기의 항체는 출생 시 투여 받은 HBIG에 의한 것일 수 있다. 왜냐하면 HBIG의 반감기가 21~28일이므로 수개월간 항체 검사에서 양성으로 나타날 수 있다. 그러므로 항체 생성 여부는 기본 3회 접종 종료 1~2개월 후에 확인한다⁴⁶⁾. HBV 백신의 효과는 항체가가 충분히 생긴 경우 나이에 상관없이 최소 15년은 지속되어 B형 간염으로부터 높은 방어력을 가지며, 항체가 확인된 정상 소아의 경우 12세까지 추가

접종은 필요 없는 것으로 보고되어 있다. 항체가 있다가 사라진 경우에는 추가접종을 해주면 대부분에서 면역기억반응을 보여 다시 anti-HBs가 생기게 되는데 이는 효과적인 면역기억 반응(anamnestic response) 때문인 것으로 보인다⁴⁷⁾. 에스키모인을 대상으로 한 대규모 연구에서 anti-HBs는 94%에서 생겼으나 항체가 생겼던 10명에서 anti-HBc가 나타나 백신을 극복(breakthrough)한 HBV 감염이 발생하였는데 만성 감염으로 진행된 사람은 없었다⁴⁸⁾. 그러나 최근 대만의 보고에 의하면 HBeAg 양성인 산모에서 태어난 소아에서 신생아 시기에 HBV 백신을 접종한 후 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상으로 생성된 것을 확인하였으나 15년 후에 검사한 결과 항체기도 낮아지고 HBV 감염자도 발견되었다. 즉, 30%에서는 anti-HBs가 측정 수준 이하로 낮게 나타났으며 33%에서는 anti-HBc가 검출되었고 한 명의 소아에서는 HBsAg이 검출되었다고 하였다⁴⁹⁾. 그러므로 anti-HBs 면역 감퇴를 보이는 일부 사람에서는 백신을 극복한 HBV 감염의 위험이 존재한다. HBV가 만연한 지역에서는 기본 3회 접종 후 추가 접종이 필요할 수 있음을 제시하는 결과이다.

오해 6-6: 예방접종을 3회씩 두 차례 하여도 항체가 생기지 않으면 감염도 잘 되지 않는 체질이다.

해명: HBV 백신 접종 후 anti-HBs 치가 대부분에서 10 mIU/mL 이상이 된다. 그러나 건강한 성인의 5~10%에서는 항체 형성에 어려움을 가진다. HBsAg 양성 산모의 아기에게 HBV 백신 접종 후 항체 생성이 실패하는 경우는 다양한데 자궁내 감염, 산모의 혈중 HBV 양이 많은 경우와 더불어 유전적 저반응, 면역결핍, 미숙아 등 백신 무반응자가 생기는 것이 문제이다⁵⁰⁾. HBsAg에 대한 일반적인 반응은 MHC의 면역 반응 유성 유전자의 존재 여부에 달려 있다. HBV 백신에 무반응 또는 저반응을 보이는 3% 가량에서는 MHC haplotype과 관련된 특정 유전적 요인을 가진 사람이 주를 이루었다⁵¹⁾. 완전 무반응자는 적절한 예방접종을 받았지만 항체가 생성되지 않았기 때문에 HBV에 노출될 경우 예방접종을 하지 않은 사람과 마찬가지로 방어력이 없다⁵²⁾. HBV 백신을 기본 3회 접종한 후에 항체가 생기지 않는 사람에게 일회 추가 재접종을 하면 15~25%에서 anti-HBs가 생성되고 총 3회의 재접종 후에는

30~50%에서 항체가 생겼다^{44,52}. 추가로 3회 재접종을 실시하여도 anti-HBs가 생기지 않는 경우는 완전 무반응자일 가능성이 높으므로 추가 접종을 더 하더라도 적절한 항체가 생길 가능성이 낮다⁴⁶.

결 론

소아의 만성 B형 간염은 전국민 예방접종 사업을 통해 급격히 감소하였다. 효과적인 약제의 개발로 조기에 진단하여 치료할 경우 완치에 가까운 성적을 거둘 수 있다. 그러므로 함부로 자가 진단이나 일부 왜곡된 인터넷 정보에 현혹되지 않고 전문의를 찾아 적절한 관리와 치료에 임해야 한다. 증상이 거의 없기 때문에 활동성 간염으로 진행된 지 모르고 병원에 오는 경우가 많으므로 관찰을 소홀히 하지 않아야 한다. 간 손상을 방지하면서 재발하지 않도록 치료하고 합병증이 생기지 않도록 잘 관리하는 것이 무엇보다도 중요하다. 치료를 시작하게 되면 약제 내성 방지와 치료 성적을 높이기 위하여 열심히 치료에 임해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) 국민건강영양조사 제3기(2005) 검진조사. In: 국민건강영양조사. 보건복지부 질병관리본부, 2005:68-9.
- 2) 우리나라 B형간염 표면항원 양성률(%). In: 질병관리본부 백서. 질병관리본부, 2006:145.
- 3) 이선영, 고재성, 김종재, 장자준, 서정기. 소아의 만성 B형 간염: 새로운 병리조직학적 분류와 임상 소견의 상관 분석. 대한소아소화기영양학회지 1998;1:56-78.
- 4) 최병호. 소아 만성 B형 간염의 관리와 치료. Korean J Pediatr 2007;50:823-34.
- 5) Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1991;38:14-21.
- 6) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002;35:1522-7.
- 7) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:1225-41.
- 8) Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. Hepatology 2007;46:395-401.
- 9) 정환국, 한준열. B형 급성 및 만성간염이 간경변으로

이행하는 병리조직학적 양상. 대한간학회지 1996;2:134-44.

- 10) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006;43:S173-81.
- 11) Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. Hepatology 2006;43:556-62.
- 12) Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Poulidou E, Papoutselis M, Tzara F, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:84-91.
- 13) Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. J Med Virol 1986;18:301-7.
- 14) Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1992;15:382-6.
- 15) 김유리아, 백승연, 엄지현, 정기섭. 소아의 만성 B형 간염의 자연 경과. 소아과 2004;47:282-9.
- 16) 최병호. 소아 만성 B형 간염의 관리. In: 2003년 추계 소화기연관학회 합동세미나; 2003 Sep. 21: 대한소화기학회, 2003:250-61.
- 17) Godra A, Jonas M, Perez-Atayde A. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis B. Mod Pathol 2005;18:346A.
- 18) Hsu HC, Lin YH, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Pathology of chronic hepatitis B virus infection in children: with special reference to the intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens. Hepatology 1988;8:378-82.
- 19) Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Armigliato M, et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. J Pediatr 1986;108:224-7.
- 20) Hsu HC, Wu MZ, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Childhood hepatocellular carcinoma develops exclusively in hepatitis B surface antigen carriers in three decades in Taiwan. Report of 51 cases strongly associated with rapid development of liver cirrhosis. J Hepatol 1987;5:260-7.
- 21) Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. Am J Med 2004;116:829-34.
- 22) 최병호. B형 간염 바이러스: 발병기전, 분자의학적 진

- 단, 돌연변이의 임상적 의의. *대한소아소화기영양학회지* 2007;10:51-65.
- 23) Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
 - 24) Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006;295:65-73.
 - 25) 홍경표, 김세중. HBsAg 및 antiHBs 검출에 있어서 EIA 법과 RPHA 법 및 PHA 법의 비교. *대한소화기학회지* 1987;19:129-33.
 - 26) 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. *Proceeding of the 39th Annual Meeting of ESPGHAN*; 2006; 2006:47.
 - 27) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989;9:240-8.
 - 28) 박능화, 신정우, 박종호, 방성조, 김대현, 주광로 등. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 치료 효과 및 예측인자. *대한소화기학회지* 2003;42:303-12.
 - 29) 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.
 - 30) Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
 - 31) 2007년 대한간학회 만성 B형간염 치료 가이드라인. In: *만성 B형간염 치료 가이드라인. 대한간학회, 2007.*
 - 32) Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.
 - 33) Hartman C, Berkowitz D, Eshach-Adiv O, Hino B, Rimon N, Satinger I, et al. Long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:494-8.
 - 34) 홍성필, 한광협, 안상훈, 백용한, 문병수, 전재운 등. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 장기 치료 효과와 치료 반응의 지속성. *대한간학회지* 2001;7:423-31.
 - 35) Moraleda G, Saputelli J, Aldrich CE, Averett D, Condeary L, Mason WS. Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol* 1997;71:9392-9.
 - 36) 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. *Proceeding of the 18th conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*; 2007; Seoul. 2007:O168.
 - 37) 최병호, 고철우. 소아의 B형 만성 활동성 간염에서 저용량 alfa-interferon과 thymodulin의 병용 치료 효과. *대한소아소화기영양학회지* 1998;1:79-89.
 - 38) Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:833-4.
 - 39) Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1510-2.
 - 40) Ohto H, Lin HH, Kawana T, Etoh T, Tohyama H. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987;21:1-6.
 - 41) Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-6.
 - 42) Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.
 - 43) 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.
 - 44) 대한소아과학회. B형 간염. In: *예방접종지침서. 제5판. 대한소아과학회, 2002:48-60.*
 - 45) Wei Y, Tavis JE, Ganem D. Relationship between viral DNA synthesis and virion envelopment in hepatitis B viruses. *J Virol* 1996;70:6455-8.
 - 46) Hepatitis B. In: Pickering LK, editor. *Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2006:335-55.*
 - 47) Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999;29:924-7.
 - 48) Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population--results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.

- 49) Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
- 50) 최병호. B형 간염 백신: 주산기 감염 예방과 무반응자 대책. *대한소아소화기영양학회지* 2007;10:91-100.
- 51) Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of non-response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321:708-12.
- 52) Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991;40:1-25.
-