

만성 B형간염 환아에 대한 Interferon-alpha 치료결과의 장기 추적관찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실

백 승 연 · 엄 지 현 · 정 기 섭

Long Term Follow Up of Interferon-alpha Treatment in Children with Chronic Hepatitis B

Seoung Yon Baek, M.D., Ji Hyun Eom, M.D. and Ki Sup Chung, M.D.

Departments of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We tried to evaluate the long term efficacy and positive predictive factors of interferon-alpha treatment in children with chronic hepatitis B.

Methods: The study population included 113 children who received interferon therapy between May 1982 and July 2002 (20 years) for chronic hepatitis B in Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine. Male to female ratio was 2.3 : 1 and the mean age at diagnosis was 11.1±4.1 years old. Response to treatment was defined as normalization of alanine aminotransferase (ALT), disappearance of HBeAg and HBV-DNA. Eighty two children responded while 32 did not. Interferon-alpha was given intramuscularly for 6 months at a dosage of 3×10^6 unit, 3 times weekly. In relapsed cases, lamivudine or interferon retreatment was done.

Results: Seroconversion rate was 77.0% in terms of HBeAg, 74.3% in terms of HBV-DNA, and 80.5% in terms of ALT normalization after treatment. Seroconversion rate of both HBeAg and HBV-DNA was 72.6%. Analyzed by life table method, the effect of the treatment had been maintained over 10 years after cessation of therapy. Pre-treatment ALT level was the only significant positive predictive factor of response. Eleven cases (13.4%) relapsed, and 2 out of 3 showed response when treated with lamivudine and 1 out of 3 with interferon retreatment.

Conclusion: Interferon-alpha showed significant efficacy in the treatment of chronic hepatitis B in our study. Further studies about the effect of interferon therapy on complications of hepatitis B such as hepatocarcinoma, cirrhosis are warranted. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;6: 140~151)

Key Words: Children, Chronic hepatitis B, Interferon-alpha, Predictive factor, Lamivudine

접수 : 2003년 8월 30일, 승인 : 2003년 9월 6일

책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-361-5519, Fax: 02-393-9118, E-mail: kschung58@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

간경변증 및 간암의 주요 유발요인으로 알려진 만성 B형간염은 전 세계적으로 약 350만 명 정도가 감염된 것으로 보고 되고 있으며, 10대 사망 원인 중 하나로 알려져 있다¹⁾. 일반적으로 높은 이환율을 보이는 지역은 출산 시 또는 출산 직후 모자간에 감염되는 수직감염이 주로 발생하는 지역이고, 이환율이 낮은 지역은 소아와 성인기에 걸쳐 수평감염이 주로 일어나는 지역이며, 감염 위험이 높은 균은 기관에 수용된 발달 장애아, 혈액투석이나 혈액제제를 투여 받는 환아, B형간염 보인자의 가족들 등으로 알려져 있다^{2,3)}. 소아의 경우 주산기에 감염되었을 때 약 90%가, 1~5세에 감염되었을 때는 약 30%가 만성 보인자가 된다고 하며, 우리나라는 1983년부터 혈장 B형간염 백신이 보급되기 시작하면서 HBsAg의 보유율이 감소되어 0.4~2.6%로 알려져 있다^{4,5)}. 성인이 되면 환자의 약 25~30%가 간경변증 또는 간암으로 이행하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 따라서 만성 B형간염을 조기에 특히 소아기에 치료하여 간경변증 또는 간암으로 이행하는 것을 미연에 방지하는 것이 중요하다.

만성 B형간염의 치료로 항바이러스 제제(acyclovir, gancyclovir, rivavirin, suramin, vidarabine) 또는 면역 제제(corticosteroids, metisoprinol, timosin, levamisole, Interleukin-2, vegetal remedies) 등이 시도되었으나 그 치료 효과가 미미하여 현재는 사용되고 있지 않으며, 최근에 소아의 B형간염 치료제로 널리 사용되고 있는 제제는 Food and Drug Administration (FDA)에서 공인된 interferon-alpha (이하 IFN)와 lamivudine의 두 제제이다. 가장 먼저 공인받은 IFN는 HBV의 증식을 억제시키고 감염을 회복시키는 것으로 보고 되고 있는데⁷⁾, 보고에 의하면 HBeAg의 음전, anti-HBe의 양전, ALT의 정상화를 치료 판정 기준으로 정의하였을 때, IFN의 HBeAg의 음전율은 성인의 경우 10~12%의 자연 음전율 보다 높은 30~45%⁸⁻¹⁰⁾, 소아는 약 30~75%의 HBeAg의 음전율을 나타내는 것으로 보고 되고 있다^{4,7,11-13)}. 그러나 이

러한 음전율은 단기치료 성적이고, 장기치료 성적에 대한 소아에서의 연구는 드물다. 최근에 성인의 경우 IFN의 투여가 생존율을 높이고, 간경변증으로의 이행율을 낮추며, HBeAg의 음전율을 높여준다는 연구 결과가 많이 발표되고 있으나¹⁴⁻¹⁶⁾, 소아에서는 장기 관찰을 통한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 IFN 치료를 받은 B형간염 환아들을 장기 추적 관찰하여 치료 결과 및 결과에 영향을 주는 인자를 조사 분석하였으며, 재발한 경우 또는 IFN 치료에 반응하지 않은 환아에 대해서는 lamivudine 치료를 시행하여 결과를 확인하였다.

대상 및 방법

1982년 5월부터 2002년 7월까지 20년 2개월간 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에 내원하여 시행한 검사 상 HBsAg, HBeAg, HBV-DNA가 6개월 이상 양성 소견을 보여 만성 B형간염으로 진단 받은 환아 378명 중 IFN 치료를 시행 받은 113명을 대상으로 하였다. 대상 환아들은 치료 시작 후 4~114개월(48.1±33.4개월) 동안 추적 관찰하였다.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe 검사는 enzyme immunoassay (Abbott Laboratories, North Chicago, IL)를 사용하였으며, anti-HBs는 최소 방어 역가가 10 mIU/mL 이상 시 의미 있는 것으로 정의하였다. IFN 치료 전 HBV-DNA는 solution hybridization technique (Hybrid Capture; Digene Diagnostics, Beltsville, MD, USA)를 사용하였으며 5 pg/mL 이상 시 의미 있는 것으로 정의하였다. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotrasferase (ALT)는 치료 시작 후 1개월 간격으로 변화를 측정하였고, 정상화 되지 않은 경우 치료 종료 1년 뒤부터 3~6개월 간격으로 측정하였다. ALT값이 정상화 되었을 때 HBeAg 및 anti-HBe검사를 3~6개월 간격으로 검사하였고, HBV-DNA는 HBeAg이 음전 되었을 때 추적검사 하였으며, HBV-DNA가 음전 되지 않은 경우 3~6개월 간격으로 검사하였다. HBsAg 및 anti-HBs 검사는 HBeAg 및 HBV-DNA가 음전 된 후 6개월 간격으로 시행하였다.

치료 방법으로 recombinant interferon alfa 2a (Intermax- alfa, LG 화학, 서울, 한국) 300만 unit을 주 3회, 6개월간 근육 주사하였다. IFN 치료 후 11례에서 재발되었는데, 3례는 IFN 재 치료, 3례는 lamivudine을 3 mg/kg/일의 용량으로 1년간 경구 투여하였고, 나머지 5례는 치료없이 추적관찰만 하였다.

약물 투여 후 추적 기간 중에는 부작용에 대해 문진 및 진찰을 시행하여 치료의 지속적인 진행 여부를 결정하였다.

치료에 대한 반응은 HBeAg 및 HBV-DNA의 음전, anti-HBeAb의 양전, 그리고 ALT값의 정상화로 정의하였다. 치료 종결 후 추적검사에서 HBeAg가 양전된 경우를 재발로 간주하였다.

통계 처리는 교차분석, 생명표법, Cox proportional hazard regression method를 이용하였으며 *p*값이 0.05 이하인 경우에 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 및 병리학적 특성

총 113례에서 IFN 치료를 시행하였으며, 성별 분포는 남아가 79례, 여아가 34례로 성비는 2.3 : 1이었다. 전체 평균 연령은 11.2±4.1세이었다. 치료 전 ALT 및 AST값은 각각 119.7±116.9 IU/L, 119.7±116.8 IU/L이었고, HBV-DNA는 815.4±1105 pg/dL이었다. 치료에 대한 반응은 HBsAg 및 HBV-DNA의 음전과 ALT값의 정상화로 정의하였다. 치료에 반응한 군은 82례이었으며 비반응군은 31례이었으며 두 군 간에 임상적 특성에 있어 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

치료군의 64.6%에서 만성 B형 간염의 가족력이 있었으며, 이 중 80.8%에서 모체가 B형 간염 보균자였다 (Table 2).

Table 1. Characteristics of the Children Treated with Interferon-alpha

	Responders	Nonresponders	Total
No. of patients	82 (72.5%)	31 (27.5%)	113
Age (mean SD)	11.1±4.1	11.3±4.2	11.2±4.1
Sex (M : F)	59 : 23	20 : 11	79 : 34
F/U (m)	53.1±33.1	35.0±30.9	48.1±33.4
Lab data			
ALT (IU/L)*	259.7±243.5	219.5±175.9	119.7±116.9
AST (IU/L)†	123.8±124.1	108.9±96.1	119.7±116.8
TB (mg/dL)‡	0.54±0.3	0.60±0.3	0.60±0.3
ALP (mg/dL)§	290.7±17.7	242.6±96.5	277.9±114.0
Cholesterol (mg/dL)	154.934.8	167.738.9	158.536.3
PT (%)	87.510.7	92.28.5	88.810.3
Albumin (mg/dL)	4.40.5	4.40.4	4.40.5
HBV-DNA (pg/dL)	697.9±877.4	1065.8±1464.9	815.4±1105.3
Pathologic type			
CLHB¶	8 (9.8%)	4 (12.9%)	12
CPHB**	26 (30.5%)	10 (32.3%)	35
CAHB††	36 (43.9%)	6 (19.4%)	42
CHB‡‡	13 (15.9%)	11 (35.5%)	24

*alanine aminotransferase, † aspartate aminotransferase, ‡ total bilirubin, § alkaline phosphatase, || prothrombin time, ¶chronic lobular hepatitis B, **chronic persistent hepatitis B, †† chronic active hepatitis B, ‡‡ chronic hepatitis

2. IFN 치료 성적

1) 치료 후 혈청 HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, HBsAg, anti-HBs 및 ALT값의 변화: IFN 치료 후 HBeAg은 총 113례 중 87례(77%)에서 음전 되었고, anti-HBe는 79례(70%)에서 양전, HBV-DNA는 84례(74.3%)에서 음전 되었다. HBeAg, HBV-DNA 모두 음전 된 환아는 82례(72.6%), HBV-DNA만 음전 된 환아는 2례(1.8%)였으며, HBeAg만 음전 된 환아는 5례(4.4%)였다. HBsAg은 6례(5.3%)에서 음전, anti-HBs는 11례(9.7%)에서 양전되었다. ALT값은 91례

(80.5%)에서 정상화 되었다(Table 3).

2) IFN 치료 효과의 장기관찰 성적: IFN 치료 후 HBeAg 및 anti-HBe, HBV-DNA, HBsAg 및 anti-HBs의 음전 및 양전이 일어나는 기간을 생명표법(life table method)을 이용하여 분석한 결과 HBeAg의 5년 음전율은 78%, 10년 음전율은 90%로 최고조를 보였으며, anti-HBe는 5년 양전율이 77%, 10년 양전율이 84%로 최고조를 보였다(Fig. 1). 또한 치료 후 HBV-DNA의 5년 음전율은 80%였고, 10년 음전율은 88%로 최고조를 이루었다(Fig. 2). 또한 HBsAg의 음전율과 anti-HBs의 양전율은 5년 후 각각 6.7% 및

Table 2. Family History of Children with Chronic HBV Hepatitis

HBV hepatitis (+)	No. of patients (%)
Mother	23 (20.4)
Mother+sibling	15 (13.3)
Mother+father+sibling	12 (10.6)
Father	10 (8.8)
Mother+father	9 (8.0)
Father+sibling	1 (0.9)
Sibling	3 (2.7)
No history	33 (29.2)
Unknown	7 (6.2)
Total	113 (100)

Table 3. Outcome of Children Treated with Interferon-alpha

HBV hepatitis (+)	No. of patients (%)
HBeAg (-)	87 (77.0)
Anti-HBe (+)	79 (70.0)
HBV-DNA (-)	84 (74.3)
HBeAg (-) & HBV-DNA(-)	82 (72.6)
HBeAg (+) & HBV-DNA(-)	2 (1.8)
HBeAg (-) & HBV-DNA(+)	5 (4.4)
HBsAg (-)	6 (5.3)
Anti-HBs (+)	11 (9.7)
Normalization of ALT	91 (80.5)
Total	113 (100)

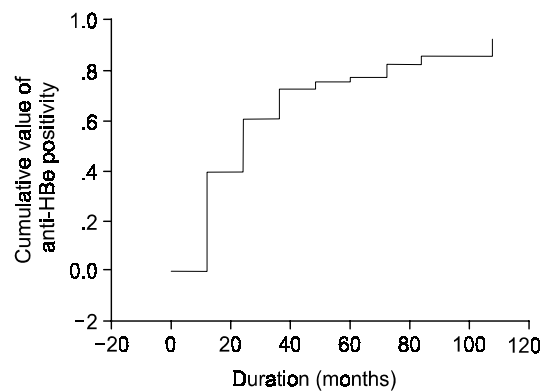
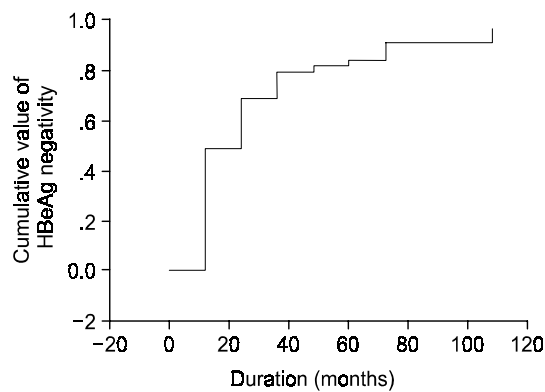


Fig. 1. Long term effect of interferon-alpha therapy on seroconversion of HBeAg and anti-HBe analyzed by life table method in children with chronic HBV hepatitis.

13%로 최고조를 이룬 후 계속 추적 관찰하는 동안 변화가 없었다(Fig. 3).

3) 치료 후 효과가 나타나는 기간: IFN 치료 후 HBeAg의 음전 및 anti-HBe의 양전은 각각 평균 14.1 ±17.0개월 및 16.1±17.7개월 걸렸고, HBV-DNA의 음전은 평균 14.2±14.1개월이 걸렸다. HBsAg은 단지 5%의 환아에서만 음전 되었으며 평균 14.2±12.1개월이 걸렸다. 치료 후 혈청 ALT값이 정상화 되는 데는 평균 11.1±14.4개월이 걸렸다(Table 4).

4) IFN 치료의 부작용: IFN을 투여 한 후 부작용으로 발열이 93례(82%)에서 발생하였으며, 그 외 두통

및 근육통이 관찰되었다. 백혈구 및 혈소판 감소, 탈모, 우울증 또는 단백뇨와 같은 부작용은 관찰되지 않았다. 부작용 때문에 치료를 중단한 경우는 없었으며, 치료 종료 후 모두 회복되었다(Table 5).

Table 4. Duration of Interferon-alpha Therapy in Children with Chronic HBV Hepatitis

	Duration (months; mean±SD)
Negative conversion of HBeAg	14.1±17.0
Positive conversion of anti-HBe	16.1±17.7
Negative conversion of HBV-DNA	14.2±14.1
Negative conversion of HBsAg	14.2±12.1
Positive conversion of anti-HBs	21.5±2.1
Normalization of ALT	11.1±14.4

Table 5. Side Effects of Interferon-alpha Therapy in Children with Chronic HBV Hepatitis

Side effect	No. of patient (%)
Fever	93 (82)
Headache	2 (2)
Myalgia	1 (1)
None	17 (15)

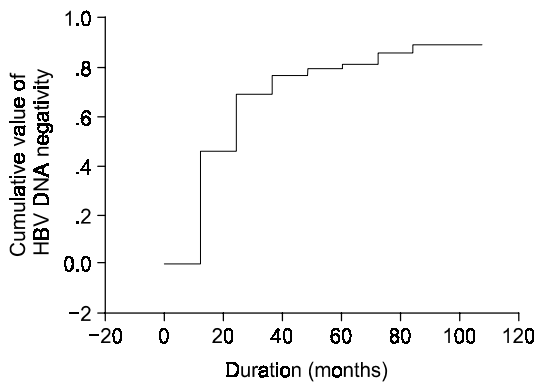


Fig. 2. Long term effect of interferon-alpha therapy on seroconversion of HBV-DNA analyzed by life table method in children with chronic HBV hepatitis.

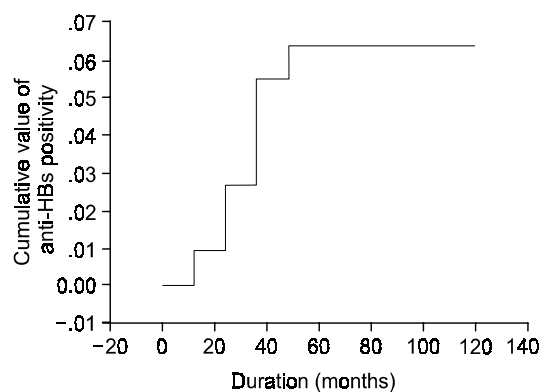
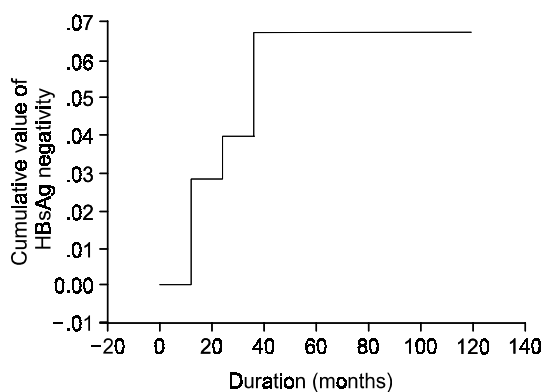


Fig. 3. Long term effect of interferon-alpha therapy on seroconversion of HBsAg and anti-HBs analyzed by life table method in children with chronic HBV hepatitis.

5) 치료 전 최고 혈청 ALT값과 B형간염 표지자의 반응과의 관계: 치료 전 혈청 ALT값과 B형간염 표지자의 반응과의 상관관계를 알아보기 위해 교차분 석법을 통하여 통계 처리한 결과, HBeAg과 HBV-DNA의 음전율은 혈청 ALT값의 높이와 상관없이 70~80% 전후로 통계학적으로 큰 차이를 보이지 않았으며, anti-HBe 양전율 역시 60~70%로 큰 차이를 보이지 않았다(Table 6).

6) IFN 치료 전 HBV-DNA값 및 환아의 연령과 B형간염 표지자의 반응과의 관계: 치료 전 HBV-DNA값과 B형간염 표지자의 반응과의 관계를 교차 분석법을 통하여 살펴본 결과 HBeAg과 HBV-DNA의 음전율 및 anti-HBe 양전율은 70~80%로 통계학 으로 별 차이가 없었다(Table 7). 환아들의 치료 당 시 연령과의 관계에서도 별 차이가 없었다(Table 8).

7) IFN 치료 전 최고 혈청 ALT값, HBV-DNA값

및 환아의 연령이 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향을 Cox proportional hazard regression model로 분석한 결과: 시간의 경과에 따른 치료 전 혈청 ALT 값, HBV-DNA값, 치료 전 환아의 연령이 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향을 Cox model로 분석 한 결과, 치료 전 ALT값이 높을수록 HBV-DNA가 통계학적으로 가장 의미 있게 음전 되었다($p=0.027$). HBeAg과 anti-HBe는 통계학적으로 의미는 없었으 나 치료 전 혈청 ALT값이 높을수록 HBeAg 음전 ($p=0.18$) 및 anti-HBe 양전($p=0.079$)이 증가되는 경향 을 보였다. 기타 치료 전 혈청 HBV-DNA값과 연령 이 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향은 통계학 적으로 의미가 없었다(Table 9).

8) 재발률 및 재발 환아에 대한 치료: IFN 치료에 대한 반응은 HBeAg 및 HBV-DNA의 음전과 ALT값 의 정상화로 정의하였으며 치료 종결 후 HBeAg이

Table 6. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers after Interferonalpha Therapy in Terms of Pre-treatment ALT Level

ALT (IU/L)	HBeAg (-)	anti-HBe (+)	HBV-DNA (-)	HBsAg (-)	anti-HBs (+)	ALT (nl*)
< 100 (n=30)	24 (80.0)	21 (70.0)	20 (66.7)	1 (3.3)	3 (10.3)	25 (83.3)
100~200 (n=27)	20 (74.1)	18 (66.7)	21 (77.8)	3 (11.5)	3 (11.5)	24 (92.3)
200~299 (n=24)	18 (75.0)	15 (62.5)	17 (70.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	17 (70.8)
> 300 (n=32)	25 (78.1)	25 (78.1)	26 (81.3)	2 (6.3)	4 (12.5)	25 (78.1)
Total (n=113)	87 (77.0)	79 (69.6)	84 (74.3)	6 (5.4)	11 (9.9)	91 (81.3)

(): %, *normalization

Table 7. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers after Interferonalpha Therapy in Terms of Pre-treatment Serum HBV-DNA Level

DNA(pg/dL)	HBeAg (-)	anti-HBe (+)	HBV-DNA (-)	HBsAg (-)	anti-HBs (+)	ALT (nl*)
< 1000 (n=70)	52 (74.3)	45 (64.3)	50 (71.4)	4 (5.8)	8 (11.6)	56 (80.0)
1000~2000 (n=15)	12 (80.0)	12 (80.0)	12 (80.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	13 (86.7)
< 2000 (n=12)	7 (58.3)	7 (58.3)	61 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (63.6)
Total (n=97)	71 (73.1)	64 (66.0)	68 (70.1)	5 (5.2)	10 (10.4)	76 (79.2)

(): %, *normalization

Table 8. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers after Interferonalpha Therapy in Terms of Age at Starting Treatment

Age	HBeAg (-)	anti-HBe (+)	HBV-DNA (-)	HBsAg (-)	anti-HBs (+)	ALT (nl*)
< 6 (n=13)	10 (76.9)	10 (76.9)	10 (76.9)	5 (38.5)	6 (46.2)	10 (76.9)
6~11.9 (n=46)	34 (73.9)	28 (69.6)	32 (69.6)	0 (0.0)	2 (4.4)	37 (82.2)
> 11.9 (n=54)	43 (79.6)	41 (75.9)	42 (77.8)	1 (1.9)	3 (5.7)	44 (84.5)
Total (n=113)	87 (77.0)	79 (69.9)	84 (74.3)	6 (5.4)	11 (9.9)	91 (81.3)

(): %, *normalization

Table 9. Effect of ALT, HBV-DNA Levels and Age on Seroconversion of Hepatitis B Markers in Treatment of Interferon-alpha

	HBeAg (-)	anti-HBe (+)	HBV-DNA (-)	HBsAg (-)	anti-HBs (+)	ALT (nl*)
ALT	0.180	0.079	0.027	0.201	0.595	0.067
HBV-DNA	0.549	0.484	0.783	0.734	0.874	0.397
Age	0.549	0.443	0.488	0.717	0.528	0.222

Analyzed by cox proportional hazard regression model. All data represent *p* value. *normalization

Table 10. Final Outcomes of Retreatment with Anti-viral Agents in Children Recurred after Initial Interferon-alpha Therapy

Case	Sex	Age (yr)	Diagnosis*	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA	Retreat
1	M	14.1	CHB	(-)(+)(-)	(+)	(-)(+)(-)	L [†]
2	F	15.7	CHB	(-)	(+)	(-)(+)(-)	L
3	M	15.1	CHB	(-)(+)	(+)(-)	(-)	L
4	M	13.1	CAHB	(-)(+)(-)	(-)(+)	(-)	I [‡]
5	M	10.5	CAHB	(-)(+)(-)	(+)(-)	(-)(+)(-)	I
6	F	10.9	CAHB	(-)(+)	(+)(-)	(-)(+)(-)	I
7	M	11.8	CAHB	(-)(+)	(+)(-)	(-)	-
8	M	15.3	CPHB	(-)(+)(-)	(-)(+)	(-)(+)	-
9	M	12.1	CLHB	(-)(+)(-)	(-)(+)	(-)	S [§]
10	M	13.3	CAHB	(-)(+)(-)	(-)(+)	(-)	S
11	M	14.1	CAHB	(-)(+)(-)	(-)(+)	(-)	S

*Pathologic diagnosis, † L=lamivudine, ‡ I=Interferon alpha, § S=spontaneous seroconversion

재양전 된 경우를 재발로 정의하였다. IFN 치료 후 총 82례의 반응군 중 11례(13.4%)에서 재발하였다. 이 중 3례에서 lamivudine 치료를 시행하였으며, 2례

에서 치료에 반응하였다. 3례에서는 IFN를 재투여 하여 이 중 1례에서 치료 효과가 있었으며, 나머지 3례는 특별한 치료 없이 표지자들이 혈청변환(serocon-

Table 11. Outcome of Lamivudine Therapy in Children Who had Recurred or not Responded to Interferon-alpha Therapy

Case	Sex	Age (yr)	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA	HBsAg	ALT-N*	F/U (m)
1	M	18.9	+	-	+	+	+	30
2	M	20.2	+	-	+	+	-	33
3	M	16.5	+	-	+	+	-	3
4	M	19.9	+	-	-	+	-	6
5	M	15.1 [†]	+	-	-	+	-	6
6	F	18.9	-	-	+	+	+	24
7	M	14.1 [†]	-	+	-	+	+	40
8	F	15.7 [†]	-	+	-	+	+	41
9	F	17.6	-	+	-	+	+	40

*alanine transferase normalization, [†] Patients who received lamivudine therapy in table 10

version)되었다(Table 10).

9) 재발 및 IFN 비반응군의 lamivudine 치료 효과: IFN 치료에 반응을 보이지 않거나 재발된 총 9례에서 lamivudine 치료를 시행하였으며, 이 중 3례(33%)에서 혈청변환이 있었다(Table 11).

고 찰

만성 B형간염은 성인에 이르러 간경변증 또는 간암으로 이행될 수 있으며 이환 연령, 성별, 혈청 HBeAg과 HBV-DNA의 계속적 검출, 병리소견, 인종, 동반된 면역 질환 여부, 바이러스 변종 여부, 동시감염 여부 등이 이에 영향을 주는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾.

IFN은 소아 만성 B형간염의 치료제로서 FDA의 공인을 가장 먼저 받은 약제이다¹²⁾. IFN은 생체 내 자연생성 되는 물질로 1980년대 들어 *Escherichia coli*를 이용한 유전자 조립(assembly)이나 Sendai 바이러스 및 인간 혈구를 이용하여 대량 생산이 가능해진 이후 여러 가지 질병의 치료에 이용되고 있다. IFN은 특정 세포의 수용체와 결합하거나 2'-5'-oligoadenylate synthetase, protein kinase 등과 같은 단백질의 합성을 억제하여 바이러스의 증식, 조립과 배출(release)을 억제하며 세포 내 당 결합을 변화시켜 당단백 결핍 바이러스를 증식시켜 전염력을 저

하 시킨다¹⁸⁾. 또한 HLA class I의 항원 발현을 증가시켜 세포독성 T 세포의 기능을 향진시키고, TNF- α 및 IL-1 β 등의 분비를 촉진시켜 항바이러스 작용을 하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾.

단기적으로 소아 만성 B형간염에 대한 IFN의 치료 반응은 약 30%에서 나타나는 것으로 보고되고 있다^{12,20)}. Bortolotti 등²¹⁾은 소아 만성 B형간염 환아들에게 IFN 치료 1년 후에는 HBeAg이 32%에서 음전 되었고, 5년간 장기추적 후에는 50%에서 HBeAg 음전 되었으며, HBsAg은 25%에서 음전 되었다고 보고하였다. 또한 그는 치료군과 비치료군의 음전율이 비슷하여 IFN이 질병의 치료보다는 진행 속도에 영향을 주는 것으로 분석하였다. 그러나 저자 등은 우리나라의 환아들과 달리 유럽지역은 수직감염보다는 수평감염이 많은 지역이기 때문에 자연 음전율이 높아서 나타난 결과가 아닌가 생각된다. Sokal 등¹²⁾도 이와 비슷한 결과를 보고한 바 있으며 Dikici 등²²⁾은 소아 환자의 IFN 치료 결과의 단기 추적 연구에서 HBeAg 및 HBV-DNA 음전율을 30.7%, HBsAg 음전율은 15.3%로 보고하였다. 국내에서 김 등²³⁾은 소아 IFN 치료 단기 추적 상 46%의 HBeAg 및 HBV-DNA 음전과 12.5%의 HBsAg 음전율을 보고하였으며, 연 등²⁴⁾은 성인 만성 B형간염 환자에서 IFN 치료 후 장기 추적결과 HBeAg의 음전율은 92%, HBV-DNA 음전율은 77%, HBsAg 음전율은

5%로 보고하였다. 정과 정⁴⁾이 소아의 만성 B형간염에 대한 IFN의 치료 효과를 단기 분석한 결과 HBeAg 음전율은 75%, HBV-DNA 음전율은 78%, anti-HBe 양전율은 56%에서 일어난 것으로 보고한 바 있는데, 이는 본 연구의 장기 추적관찰 결과와 큰 차이를 보이지 않았다. 동양의 소아 환자에서는 IFN 치료 효과가 떨어진다는 보고가 많은데, Lai 등²⁵⁾과 Bruguera 등²⁶⁾은 단기 치료 반응을 10~20%까지 낮게 보고하였다. 아시아의 경우 주로 수직감염으로 B형간염에 이환되기 때문에 출생 또는 영유아기에 감염이 이루어지며 상대적으로 바이러스에 노출되는 기간의 길어져 HBV-DNA가 숙주세포의 DNA로 유입되거나 재감염이 가능하게 되어 HBV에 대한 면역학적 내성이 발생하는 것이 원인으로 추정되고 있다^{24,27)}. 본 연구에서도 환아들의 가족력을 살펴본 결과, 64.6%에서 가족의 만성 B형간염 병력이 확인되었으며 이중 80.8%에서 모체의 병력이 확인되어 수직감염에 의한 감염 경로가 다른 아시아권 나라들과 마찬가지로 매우 중요한 감염 경로로 작용함을 알 수 있었다. 그러나 IFN에 대한 치료 반응을 HBeAg 및 HBV-DNA의 음전화, ALT값의 정상화로 정의하여 분석하였을 때, 약 70% 이상의 환아에서 반응을 보여 기존의 보고보다 상당히 높은 혈청변환율을 보였다. 또한 본 연구에서 대상 환아들의 모체 감염률이 80%로 수직감염의 기회가 많았음에도 IFN에 대한 반응률이 상술한 아시아권 환아들보다 더 높은 것은 혈청 ALT값이 높고 비교적 HBV-DNA값이 낮은 환아들이 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다. 성인의 경우 B형간염 환자에 대한 IFN 치료 반응을 장단기 추적 관찰하였을 때, 약 30~40%인 것으로 보고되었다^{15,28~30)}.

본 연구에서 IFN에 대한 장기적인 치료 반응을 생명표법을 이용하여 통계 분석한 결과 대부분의 환아에서 B형간염 표지자들이 장기간의 세월이 흘러도 재양전 또는 재음전 되지 않고, 치료 10년 후부터 최고조를 이루며 치료 효과를 유지하는 것으로 나타나 IFN의 치료 효과가 일시적이 아님을 알 수 있었다.

소아는 성인에 비하여 상대적으로 만성 B형간염

의 빈도가 낮아 IFN의 치료 효과 및 예후 인자에 대한 연구가 많지 않은 실정이다. 정과 정⁴⁾은 치료 전후의 ALT값이 높고 치료 전 혈청 HBV-DNA가 낮으며 조직검사에서 조직병변의 활성이 높을수록 치료 효과가 좋은 것으로 보고하였다. 김 등²³⁾은 모체의 HBsAg 양성 병력, 치료 전 ALT와 AST값 및 간조직 검사에서 조직학적 활성지표가 높을수록 치료에 반응할 가능성이 높다고 하였으며, Sokal 등¹²⁾은 성별만 치료 반응과 관계가 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서 IFN의 치료 효과에 미치는 장기적인 예후 인자를 Cox regression model로 통계 분석한 결과 이미 보고한 단기 치료 성적과는 달리 치료 전 ALT값이 높을수록 HBV-DNA가 통계학적으로 가장 유의하게 음전되었고($p=0.027$), HBeAg과 anti-HBe는 통계학적으로는 의미가 없었으나 치료 전 혈청 ALT값이 높을수록 음전($p=0.18$) 및 양전($p=0.079$)이 증가되는 경향을 보였다. 그러나 치료 전 혈청 HBV-DNA값과 연령은 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향은 통계학적으로 의미가 없었다. 이처럼 연구자마다 IFN의 치료 효과와 예후 인자 사이의 상관관계에 약간의 차이를 나타내는 것은 추적 기간, 인종 등의 차이에 의한 것으로 생각된다.

Lamivudine은 뉴클레오시드 유도체로서 IFN과 더불어 최근 FDA에서 공인받은 소아 만성 B형간염의 치료제이다. 경구 복용이 가능한 2', 3'-dideoxynucleoside인 lamivudine은 3'-thiacytidine의 (-) 이성체(enantiomer)이며, 역전사효소를 억제함으로써 신생 proviral DNA 고리를 끊어 DNA 합성을 억제시킨다. 그러나 다른 뉴클레오시드 유도체와 달리 포유류의 미토콘드리아 DNA를 억제하지 않아 골수, 간, 신장, 신경이나 근육조직에 영향을 주지 않는 장점이 있다^{31~33)}. 원래 human immunodeficiency virus (HIV)의 역전사효소를 억제하는 약물로 개발된 후 만성 B형간염의 치료제로 이용되고 있다^{34,35)}. 본 연구에서 IFN 치료 후 6개월 이상 추적 관찰하는 가운데 82례 중 11례(13.4%)에서 재발되었다. 이 중 3례는 lamivudine으로, 또 다른 3례는 IFN으로 재치료를 시행하였는데, 각각 2례 및 1례에서 치료 반응을 보였다. 나머지 5례에서는 특별한 치료를 시행하지 않

았으나, 이 중 3례에서 단기간 내 HBeAg 및 HBV-DNA가 재 음전 되었고, 1례는 HBeAg 양성, 또 1례는 HBV-DNA 양성 상태가 지속되었다. IFN 치료에 처음부터 반응이 없거나 치료 후 재발한 9명의 환아에게 lamivudine을 투여한 결과, 약 33%에서 표지자의 혈청변환이 있었다. Hartman 등³⁶⁾은 IFN에 반응이 없는 20례의 만성 B형간염 환아들을 대상으로 lamivudine으로 재치료를 시행한 후 1년간 추적 관찰한 결과, 약 44%에서 HBV 증식이 감소되고 환아 모두에서 ALT값이 감소하였으나, HBeAg 음전율은 5.5%에 그쳤으며, HBV 유전자검사 상 lamivudine에 내성을 가진 변이가 증가되었다고 하였다. 본 연구에서는 IFN에 반응이 없는 대상 환아 수가 적고, HBV 유전자 검사를 시행하지 않아 lamivudine으로 재 치료하였을 때 그 효과에 대하여 아직 결론을 내리기는 어렵고, 향후 더 많은 환아들을 대상으로 더 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

성인과 마찬가지로 소아에서도 IFN 치료의 부작용으로 발열, 피로감, 두통, 근육통, 복통, 백혈구 및 혈소판 감소증이 보고 되었으며^{6,37)}, 본 연구에서는 총 113례의 대상 환아 중 92례가 발열, 2례가 두통, 1례가 근육통을 호소하였다. 부작용으로 치료가 중지된 환아는 없었다.

결론적으로 본 연구에서 소아 만성 B형간염에 대한 IFN의 치료효과를 10년간 장기 추적한 결과 B형간염 표지자의 혈청 변환율이 72.6%로 높은 치료 반응율을 보이고 또한 재발률이 13.4%로 비교적 낮은 훌륭한 치료제로 확인되었다. 그러나 HBsAg 음전율은 5.3%에 불과하기 때문에 향후 IFN 치료가 소아 만성 B형간염의 간질환 합병증 발생률, 간세포암 발생률이나 생존율에 미치는 영향에 대한 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 소아 만성 B형간염의 치료제로 interferon-alpha (IFN)가 널리 이용되어 왔으며 약 30~40%에서 치료효과가 나타나는 것으로 보고되어 왔다. 그러나 우리나라에서 소아를 대상으로 IFN 치료를

시행한 후 장기 추적관찰을 통한 연구는 충분하지 이루어지지 않은 상태로, 본 연구에서는 소아 만성 B형간염에서의 IFN 치료 효과와 그에 영향을 미치는 요인들을 장기 추적하여 분석하고자 하였다.

방 법: 1982년 5월부터 2002년 7월까지 약 20년 동안 연세의대 세브란스병원 소아과에 내원하여 HBsAg, HBeAg 및 HBV-DNA가 6개월 이상 양성 소견을 보여 만성 B형간염으로 진단받은 환아 378명 중 IFN 치료를 시행받은 113명을 대상으로 하였으며, 남녀 비는 2.3 : 1이었고, 진단 당시의 평균 연령은 11.1±4.1세이었다. IFN은 300만 unit를 주 3회 근육 주사하였으며, 주기적으로 외래에서 B형간염 표지자와 간기능검사를 시행하였다. 치료받은 환아는 4~114개월(48.1±33.4개월) 동안 추적 관찰하였으며, IFN 치료 후 재발한 경우는 lamivudine 또는 IFN 재치료를 시행하였다.

결 과: IFN 치료에 대한 반응은 HBeAg과 HBV-DNA의 음전 및 ALT값의 정상화로 정의하였으며 반응군은 82례(72.6%), 비반응군은 32례(28.3%)로 두 군 간에 임상적으로 유의한 차이는 없었다. IFN 치료 후 HBeAg은 총 113례 중 87례(77%)에서 음전 되었고, anti-HBe는 79례(70%)에서 양전, HBV-DNA는 84례(74.3%)에서 음전되었다. HBeAg, HBV-DNA 모두 음전 된 환아는 82례(72.6%), HBV-DNA만 음전된 환아는 2례(1.8%)였으며, HBeAg만 음전된 환아는 5례(4.4%)였다. HBsAg은 6례(5.3%)에서 음전, anti-HBs는 11례(9.7%)에서 양전되었다. ALT 값은 91례(80.5)에서 정상화되었다. IFN 치료 후 HBeAg 및 anti-HBe, HBV-DNA, HBsAg 및 anti-HBs의 음전 및 양전이 일어나는 기간을 생명표를 이용하여 통계 분석한 결과 HBeAg의 5년 음전율은 78%, 10년 음전율은 90%로 최고조를 보였으며, anti-HBe는 5년 양전율이 77%, 10년 양전율이 84%로 최고조를 보였다. 또한 치료 후 HBV-DNA의 5년 음전율은 80%였고, 10년 음전율은 88%로 최고조를 이루었다. 또한 HBsAg의 음전율과 anti-HBs의 양전율은 5년 후 각각 6.7% 및 13%로 최고조를 이룬 후 계속 추적 관찰하는 동안 변화가 없었다. IFN 치료 후 HBeAg의 음전 및 anti-HBe의 양전은

각각 평균 14.1±17.0개월 및 16.1±17.7개월 걸렸고, HBV-DNA의 음전은 평균 14.2±14.1개월이 소요되었다. HBsAg은 단지 5%의 환아에서만 음전되었으며 평균 14.2±12.1개월이 걸렸다. 치료 후 혈청 ALT값이 정상화 되는 데는 평균 11.1±14.4개월이 걸렸다. 시간의 경과에 따른 치료 전 혈청 ALT값, HBV-DNA값, 치료 전 환아의 연령이 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향을 Cox model로 분석한 결과, 치료 전 ALT값이 높을수록 HBV-DNA가 통계학적으로 가장 의미 있게 음전되었다($p=0.027$). HBeAg과 anti-HBe는 통계학적으로 의미는 없었으나 치료 전 혈청 ALT값이 높을수록 음전($p=0.18$) 및 양전($p=0.079$)이 증가되는 경향을 보였다. 기타 치료 전 혈청 HBV-DNA값과 연령은 B형간염 표지자의 반응에 미치는 영향은 통계학적으로 의미가 없었다. IFN 치료 후 총 82례의 반응군 중 11례(13.4%)에서 재발하였다. 이중 3례에서 lamivudine 치료를 시행하였으며, 2례에서 치료에 반응하였다. 3례에서는 IFN를 재치료하여 이 중 1례에서 치료 효과가 있었으며, 나머지 3례는 특별한 치료 없이 표지자들이 혈청변환(seroconversion)되었다. IFN 치료에 반응을 보이지 않거나 재발된 총 9례에서 lamivudine 치료를 시행하였으며, 이 중 3례(33%)에서 혈청변환이 있었다.

결론: 소아 만성 B형간염에 대한 IFN의 치료효과를 10년간 장기 추적한 결과 B형간염 표지자의 혈청 변환율이 72.6%로 높은 치료 반응률을 보이고, 또한 재발률이 13.4%로 비교적 낮은 훌륭한 치료제로 확인되었다. 그러나 HBsAg 음전율은 5.3%에 불과하기 때문에 향후 IFN 치료가 소아 만성 B형간염의 간질환 합병증, 간세포암 발생률 및 생존율에 미치는 영향에 대한 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Yuen MF, Hui CK, Cheng CC. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in chinese patients with chronic hepatitis b infection: the effect on hepatitis b antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-45.
- 2) Maddrey WC, Hepatitis B. An important public health issue. *Clin Lab* 2001;47:51-5.
- 3) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
- 4) 정일상, 정기섭. 소아의 만성 B형간염에 대한 Interferon-alpha의 치료 효과. *소아과* 1997;40:955-64.
- 5) 정의정, 김미란, 박종영. B형간염 백신 접종 후 무반응 소아에서 재접종의 효과에 대한 연구. *소아과* 1999; 42:778-82.
- 6) Galan MV, Boyce D, Gordon SC. Current pharmacotherapy for hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1289-98.
- 7) Perrillo RP. The management of chronic hepatitis B. *Am J Med* 1994;96(S):34-40.
- 8) Hoofnagel JH, Peters M, Mullen KD. Randomized controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-25.
- 9) 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.
- 10) Dusheiko GM. Treatment and prevention of chronic viral hepatitis. *Pharmacol Ther* 1995;65:47-73.
- 11) Hoofnagel JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336: 347-56.
- 12) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children, a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114: 988-95.
- 13) Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA, Smith HM, Daniels HM, Eddleston ALWF, et al. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987;2:66-8.
- 14) Korenman J, Baker B, Waggoner J, Evehart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Longterm remission of chronic hepatitis B after alphainterferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629-34.
- 15) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G,

- 1) Yuen MF, Hui CK, Cheng CC. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in chinese patients with chronic hepatitis b infection: the effect on hepatitis b

- Niederer CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *New Engl J Med* 1996; 334:1422-7.
- 16) Lau DT, Everhart J, Klainer DE, Park J, Vergalla J, Schmid, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
- 17) Ruiz Moreno M. Chronic hepatitis B in children: natural history and treatment. *J Hepatol* 1993;17:64-6.
- 18) Libby E. Systemic Dermatologic Therapy-The interferons. *Dermatol Clin* 2001;19:139-46.
- 19) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
- 20) Balistreri W. Acute and chronic viral hepatitis. In: Suchy FJ. *Liver Disease in Children*. 1st ed. St. Louis, Mosby, 1994:460-509.
- 21) Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-18.
- 22) Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, et al. Comparison or treatment of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha interferon combination and alpha interferon alone. *Pediatr Int* 2002;44:517-21.
- 23) 김홍권, 최보화, 김경모, 강경훈, 임인석, 최웅상. 만성 B형간염 환아에서 interferon-alpha 치료의 반응 예측 인자 분석. *소아과* 2000;43:514-9.
- 24) 연중은, 서연석, 김윤홍, 박상훈, 권오상, 변관수 등. 만성 B형간염 환아에서 인터 페론 치료 후 장기적 관찰. *대한간학회지* 1999;5:12-21.
- 25) Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, et al. Effect of recombinant alpha interferon with or without prednisolone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78:155-63.
- 26) Bruguera M, Amat L, Garcia O, Lambruschini N, Camicer J, Bergada A, et al. Treatment chronic hepatitis B in children with recombinant alpha interferon:different according to age to infection. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:296-9.
- 27) Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993;105:1833-38.
- 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) Dusheiko GM. Treatment and prevention of chronic viral hepatitis. *Pharmacol Ther* 1995;65:47-73.
- 30) 신동현, 김신목, 한상우, 김세중. HBeAg 양성 및 만성 활동성 간염의 치료에 있어 2b-Interferon의 효과 및 안정성에 관한 연구. *대한내과학회지* 1993;44-93-100.
- 31) Lau D, Mostowski H, Hoofnagle JH, Sallie R. Nucleoside analogue toxicity and mitochondria. *Hepatology* 1994;20:189A.
- 32) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vigary C, Marc R. A preliminary trial of Lamivudine for Chronic Hepatitis B Infection. *N Engl J Med* 1995; 333:1657-61.
- 33) Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet* 2001;1:232-41.
- 34) 홍성필, 한광협, 안상훈, 백용한, 문병수, 전재윤 등. 만성 간질환 환아에서 라미부딘 장기 치료 효과와 치료 반응의 지속성. *대한간학회지* 2001;7:423-31.
- 35) Mansour TS, Jin H, Wang W, et al. Anti-human immunodeficiency virus and anti-hepatitis B virus activities and toxicities of the enantiomers of 2' deoxy-3'-oxa-4' thycytidine and thier 5-fluoro analogues in vitro. *J Med Chem* 1995;1:1-4.
- 36) Hartman C, Berkowits D, Shouval D, Eshach-Adiv O, Hino B, Rimon N, et al. Lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):224-8.
- 37) 정기섭. 소아의 만성 바이러스성 간염에 대한 항바이러스제 치료. *녹십자의보* 1994;22:320-28.