

HBeAg 음성 만성 B형간염바이러스 감염의 자연경과: 코호트 연구

논평 참조

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소, 의학통계학과¹

문창모 · 김도영 · 송기준¹ · 김자경 · 이현웅 · 이종민 · 윤기태 · 백용한
김동기¹ · 한광협 · 전재윤 · 문영명 · 안상훈

Abstract

Natural History of HBeAg Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection; A Cohort Study

Chang Mo Moon, M.D., Do Young Kim, M.D., Ki Jun Song, Ph.D.¹, Ja Kyung Kim, M.D.,
Hyun Woong Lee, M.D., Jung Min Lee, M.D., Ki Tae Yoon, M.D., Yong Han Paik, M.D.,
Dong Ki Kim, Ph.D.¹, Kwang-Hyub Han, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D.,
and Sang Hoon Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, and Department of Biostatistics¹,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The long-term virologic and biochemical changes in patients with HBeAg negative HBV infection, especially in Asia, remain unclear. To address this issue, we conducted a 3 year-retrospective, cohort study. **Methods:** A total of 157 patients with HBeAg negative HBV infection who were monitored without treatment were reviewed between January 1999 and March 2004. Those patients were followed up every 3 months with liver function tests and serologic tests. All patients were stratified into 3 groups; inactive carrier (IC), viremic carrier (VC) and chronic hepatitis (CH). Serum HBV DNA was measured by a hybridization assay (sensitivity: 1.4×10^5 genomes/mL, Digene Diagnostics, Silver Spring, USA). **Results:** The median age of enrolled patients was 42.7 years (M:F=2.3:1). By single time-point observations, the 3 year-cohort prevalence of HBeAg negative CH varied from 12.7 to 35.8% (median 20.7%) HBeAg negative CH was accumulated over time ($P=0.002$) and transition rates among three groups after 3 years of follow-up are as follows: IC to CH, 6.0%; IC to VC, 4.1%; VC to CH, 23.2%. VC seems to be a disease state in the middle of transition from IC to CH. **Conclusions:** We demonstrated the dynamic changing patterns of HBeAg negative CH with time, of which the change from IC or VC to CH was dominant. (**Korean J Hepatol 2006;12:163-172**)

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatitis B, chronic; Hepatitis B e antigens; Carrier state; Prognosis

◇ Received November 19, 2004; revised December 8, 2005; accepted December 28, 2005

◇ Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, anti-hepatitis B c antibody; anti-HBe, anti-hepatitis B e antibody; anti-HBs, anti-hepatitis B s antibody; CHB, chronic hepatitis B; GEE, generalized estimating equation; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B s antigen; HBV, hepatitis B virus; IC, inactive carrier; PCR, polymerase chain reaction; VC, viremic carrier

◇ Corresponding author : Sang Hoon Ahn, E-mail: ahnsh@yumc.yonsei.ac.kr; Phone: 02) 2228-1971; Fax: 02) 393-6884

주소: 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우) 120-752

서론

최근까지 만성 B형간염에서 e항원의 존재는 B형간염바이러스 증식의 의미 있는 표지자로 받아들여졌다.¹ 이런 이유로 HBsAg 양성이지만 HBeAg이 음성인 환자들은 B형간염바이러스 (HBV)의 증식이 없는 상태로 간주되어 간효소 수치가 정상인 경우에는 비활동성 보유자로 분류되었고, 간효소 수치가 증가한 경우에는 D형간염 등 다른 바이러스에 의한 중복감염이나 독성간염, 자가면역간염 등에 의한 것으로 생각되어 왔다.² 그러나 일부 HBeAg 음성인 환자들 중에는 지속적인 바이러스의 증식과 함께 심한 활동성 간질환의 경과를 보이는 경우가 보고되었고,³⁻⁵ 이러한 환자들의 대부분에서 B형간염바이러스 염색체 precore 부위의 1896번째 염기인 guanine이 adenine으로 치환된 변이(A1896)가 관찰되며, 이로 인해 트립토판 코돈(TGG)이 중지 코돈(TAG)으로 변하여 HBeAg 생성이 중단된다는 사실이 밝혀졌다.⁶⁻⁸ HBeAg 음성 만성 간염의 또 다른 원인은 core promoter의 변이로, 1762번째 염기인 adenine이 thymidine으로 치환되고 1764번째의 guanine이 adenine으로 치환되어 precore mRNA의 전사를 현저히 감소시키게 된다.^{9,10}

이러한 HBeAg 관련 변이종은 HBeAg 생성을 감소시키거나 생성을 막아 만성 B형간염의 자연 경과에서 면역제거 시기에 HBeAg에 대한 숙주의 면역압력을 피할 수 있게 되고, HBeAg 음전 시기에 주종을 이루게 됨으로써 HBeAg 음성 만성 간염의 주된 원인이 되는 것으로 생각되고 있다.^{8,11,12} 장기간 추적관찰을 통해 관찰한 HBeAg 음성 만성 B형간염의 임상경과는 크게 두 가지 형태를 띠는데, 30-40%의 환자들은 혈청 alanine aminotransferase (ALT)치가 평균 정상치의 3-4배 이상 증가해서 자연관해 없이 지속된다. 45-65%의 환자들은 혈청 ALT치가 심한 변동을 보이며 급성 악화와 호전을 반복한다.^{13,14} 급성 악화는 보통 혈청 ALT치가 1,000 IU/L 이상이고 IgM anti-HBc가 양성으로 나타나며 급성 B형간염과

매우 유사한 임상 양상을 보이는데, ALT치의 급성 악화 이전에는 항상 바이러스 증식을 반영하는 HBV DNA 수치가 먼저 증가하게 된다. 이러한 지속적인 바이러스 증식은 만성적인 간손상과 그로 인한 간경변증으로의 진행에 있어 중요한 원인이 된다. 10년간 추적관찰한 코호트 연구에서 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자들 중 50%가 간경변증으로 진행했다는 점, 지속적으로 검출되는 HBV DNA가 간질환의 진행에 독립적인 위험 인자로 밝혀진 점¹⁵과 반복적인 간염의 급성 악화와 간경변증으로의 진행이 밀접한 관련이 있다는 점이 이를 뒷받침한다. 따라서 HBeAg 음성 만성 간염 환자에서 혈청 ALT치와 함께 HBV DNA 수치의 동태를 파악하는 것은 임상적으로 매우 중요하며 단편적이 아닌 장기간의 추적관찰을 요한다.

본 연구에서는 HBeAg 음성 HBV 보유자 중 장기간의 추적관찰을 통해 유동적으로 변동하는 실제 HBeAg 음성 만성 B형간염의 유병률을 알아보고자 하였다. 또한, 연구 시작 시 환자들을 비활동성 보유자, 바이러스 양성 보유자, 활동성 간염 상태의 세 군으로 분류하고 시간 경과에 따른 각 군의 혈청 ALT치와 혈청 HBV DNA 수치를 조사함으로써 세 군 간의 역동적인 변화 양상을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

1999년 1월부터 2001년 3월까지 내원한 B형간염 바이러스 보유자 중 HBeAg 음성, anti-HBe 양성 환자 1,104명을 후향적으로 조사하여, 이들 중에서 3개월 간격으로 혈청 ALT치와 HBV DNA 수치 등을 3년간 정기적으로 추적관찰한 157명의 환자들을 대상으로 하여 분석하였다.

C형 또는 D형간염바이러스의 중복감염이나 후천성 면역결핍 바이러스(HIV) 감염의 경우와 음주, 약물 등 다른 원인에 의한 간질환을 가진 경우는 대상군에서 제외하였고, 간경변증이나 간세포 암종으로 진단받은 환자도 제외하였다. 간경변증

은 조직검사나 임상적으로 진단하였으며 임상적인 진단은 상부소화관내시경검사에서 식도정맥류나 위정맥류가 관찰된 경우, 복부초음파검사에서도 고도(severe degree)의 불균질한 간실질 에코유형(coarse liver echogenicity)과 함께, 간표면의 결절성 변화, 비장종대 등 합당한 소견이 있는 경우, 말초혈액검사에서 혈소판 수 $<100,000/\text{mm}^3$ 등 비장기능항진증의 증거가 있는 경우로 하였다. 간세포암종의 진단은 조직생검 또는 수술로 확진된 경우, 전산화단층촬영이나 자기공명촬영 등 영상진단에서 간세포암종의 특징적인 소견이 있으면서 혈청 AFP 400 ng/mL 이상으로 상승한 경우, 또는 추적 영상 진단에서 종괴의 증식을 관찰할 수 있거나 새로운 병소의 출현과 혈관조영술에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 경우에 하였다.

대상군은 각 시점에서 시행한 혈청 ALT치와 혈청 HBV DNA검사를 토대로 하여 비활동성 보유자(IC, inactive carrier), 바이러스 양성 보유자(VC, viremic carrier), 활동성 간염(CH, chronic hepatitis B)의 세 군으로 나누었다. 비활동성 보유자군은 혈청 HBsAg과 anti-HBe는 양성이고 HBeAg은 음성이며, 혈청 ALT치는 정상으로 혈청 HBV DNA가 검출되지 않는 경우이며, 바이러스 양성 보유자군은 혈청 ALT치는 비활동성 보유자군과 같이 정상이나, 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우이다.¹⁶ 활동성 간염군은 HBeAg 음성 만성 B형간염으로서 최소 6개월 이상 HBsAg 양성, 최소 6개월 이상 HBeAg 음성, ALT 상승(3-6개월 동안 정상 상한치의 2배 이상 상승), 비중복 방법에 의해 혈청 HBV DNA가 검출되는 경우로 정의하였다. 대상자 선정 당시 인터페론이나 라미부딘과 같은 항바이러스제를 복용하고 있거나 이전에 복용한 과거력이 있는 환자들은 대상에서 제외되었다.

2. 방법

1999년 1월부터 2004년 3월까지 3개월 간격으로 혈액 HBeAg, anti-HBe, HBV DNA치와 ALT치

의 변화를 조사하였다. 모든 환자들은 처음 선정 시와 최종 추적일에 말초혈액 혈소판 수, 혈청 알부민, 총빌리루빈, ALT, ALP 등 일반혈액검사와 간기능 검사를 시행하였다. 혈청 HBeAg와 anti-HBe는 방사면역법(RIA) (Dade Behring, Malburg, Germany)으로, 혈청 HBV DNA의 농도는 hybridization capture법(Digene Diagnostic Inc, Beltsville, MD, U.S.A.; 검출한계 0.5 pg/mL)으로 검사하였다. 대상군의 임상적 경과는 3개월 간격의 검사 결과를 토대로 정기적으로 추적관찰하여 세 군으로 나누어 판정하였다.

3. 통계 처리

통계는 SPSS 10.0과 SAS 프로그램을 사용하였고, 각 군 간의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였다. 각 군의 시간 경과에 따른 상태의 변화 양상은 generalized estimating equation (GEE)을 적용하여 분석하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

총 대상 환자 157명의 평균 연령은 42.7 ± 12.9 세, 남녀 비는 각각 109명:48명으로 2.3:1의 비를 나타냈고, 최초 비활동성 보유자군은 109명, 바이러스 양성 보유자군은 13명, 활동성 간염군은 35명이었으며 평균 추적 기간은 31.2 ± 6.1 개월이었다(표 1). 최초 세 군 환자들의 평균 연령은 각각 43.4 ± 12.6 세, 43.7 ± 8.3 세, 39.5 ± 15.1 세로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 성비 역시 유의한 차이는 없었다. 그러나 혈청 ALT치는 활동성 간염군(median, 158 IU/L, range: 95-5470)에서 비활동성 보유자군(median, 25.0 IU/L, range: 5-45)과 바이러스 양성 보유자군(median, 35.0 IU/L, range: 20-44)에 비하여 유의하게 높았고(CH vs. IC, $P < 0.001$; CH vs. VC, $P < 0.001$), alkaline phosphatase치도 높은 소견을 보였다(98.6 ± 60.1 in CH vs. 75.7 ± 25.4 in IC ($P = 0.036$), 85.9 ± 23.4 in VC ($P = 0.929$)). 이외의 초

기 말초혈액 혈소판 수, 혈청 알부민 수치, 총 빌리루빈, prothrombin time은 각 군 간에 통계적 차이가 없었다(표 2).

Table 1. Clinical Characteristics of Enrolled Patients

Clinical Characteristics	Results
Age (years, mean±SD*)	42.7±12.9
Sex (male : female)	109:48 (2.3:1)
Initial diagnosis (%)	
Inactive carriers	109 (69.4)
Viremic carriers	13 (8.3)
Chronic hepatitis	35 (22.3)
Initial laboratory finding	
Platelet count (/μL) (×1,000)	208.5±87.7
Serum ALT (IU/L) [†]	29.0 (5-5470)
Serum albumin (g/dL)	4.27±0.45
Serum bilirubin (mg/dL) [†]	0.65 (0.2-10.4)

*Standard deviation, [†]median (range)

Table 2. Clinical Features of Each Group

Variables	CH (n=35)	IC (n=109)	P-value (CH vs. IC)	VC (n=13)	P-value (CH vs. VC)
Age (years, mean±SD*)	39.5±15.1	43.4±12.6	0.488	43.7±8.3	0.555
Sex (male : female)	2.9:1	2.2:1	0.618	1.5:1	0.406
Initial laboratory finding					
Platelet count (/μL) (×1,000)	184.6±84.2	217.1±88.4	0.136	145.0±53.8	0.421
Albumin (g/dL)	4.21±0.41	4.28±0.47	0.220	4.38±0.25	0.236
Bilirubin (mg/dL) [†]	0.8 (0.3-10.4)	0.6 (0.2-1.8)	0.046	0.7 (0.3-1.1)	0.433
ALT (IU/L) [†]	158 (95-5470)	25.0 (5-45)	0.000	35 (20-44)	0.000
ALP (IU/L)	98.6±60.1	75.7±25.4	0.036	85.9±23.4	0.929
PT (%)	95.7±15.4	94.7±11.3	0.598	87.7±8.1	0.239

CH, chronic hepatitis; IC, inactive carrier; VC, viremic carrier; PT, prothrombin time

*Standard deviation, [†]median (range)

Mann-Whitney test

2. 각 대상 환자별 시간 경과에 따른 질병 상태의 변화 양상

총 157명의 환자들을 3개월 간격으로 정기적으로 HBeAg, anti-HBe, HBV DNA치와 혈청 ALT치의 변화를 조사하고, 질병 상태에 따라 세 군으로 분류하여 추적관찰하였을 때, 총 95개의 유형으로 나타났다(표 3). 36개월 동안 변화 없이 비활동성 보유자로만 유지된 환자들이 총 24명(15.3%)으로 가장 많았다.

3. 시간 경과에 따른 대상군 분포의 변화

3개월 간격으로 조사한 비활동성 보유자, 바이러스 양성 보유자, 활동성 간염 세 군의 분포를 확인하여 시간 경과에 따른 분포의 변화를 확인할 수 있었다(그림 1). 3개월마다 산출한 HBeAg 음성 활동성 간염의 평균 유병률은 20.7% (12.7-35.8%)이었다. 초기에 비활동성 보유자군, 바이러스 양성 보유자군, 활동성 간염군은 각각 109명(69.4%), 13명(8.3%), 35명(22.3%)이었으며, 그림 1과 같이 시간이 경과함에 따라 파동은 있으나, 비활동성 보유자군은 점차적으로 감소하고 활동성 간염군은 증

Table 3. The Profiles of Disease Status Changes in the 157 Patients

Baseline	3mon	6mon	9mon	12mon	15mon	18mon	21mon	24mon	27mon	30mon	33mon	36mon	Frequency	Percent
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	24	15.29
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC		10	6.37
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC			9	5.73
CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	7	4.46
VC	VC	VC	VC	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	2	1.27
IC	IC	IC	IC	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	2	1.27
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	CH	2	1.27
CH	CH	CH	CH	VC	VC	VC	CH	CH	CH	IC	IC	CH	1	0.64
CH	CH	IC	IC	CH	CH	IC	IC	CH	CH	IC	IC	IC	1	0.64
CH	IC	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	IC	IC	IC	IC	1	0.64
CH	IC	CH	IC	CH	IC	IC	CH	IC	IC	CH	IC	CH	1	0.64
CH	IC	IC	CH	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	CH	IC	1	0.64
VC	VC	CH	CH	CH	VC	VC	CH	VC	CH	IC	IC	IC	1	0.64
VC	VC	CH	VC	VC	VC	VC	VC	VC	VC	VC	VC	VC	1	0.64
VC	VC	VC	VC	VC	CH	VC	IC	IC	IC	IC	CH		1	0.64
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	VC	VC	VC	VC	VC	1	0.64
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	CH	IC	1	0.64
IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	VC	VC	1	0.64

IC, inactive carrier; VC, viremic carrier; CH, chronic hepatitis

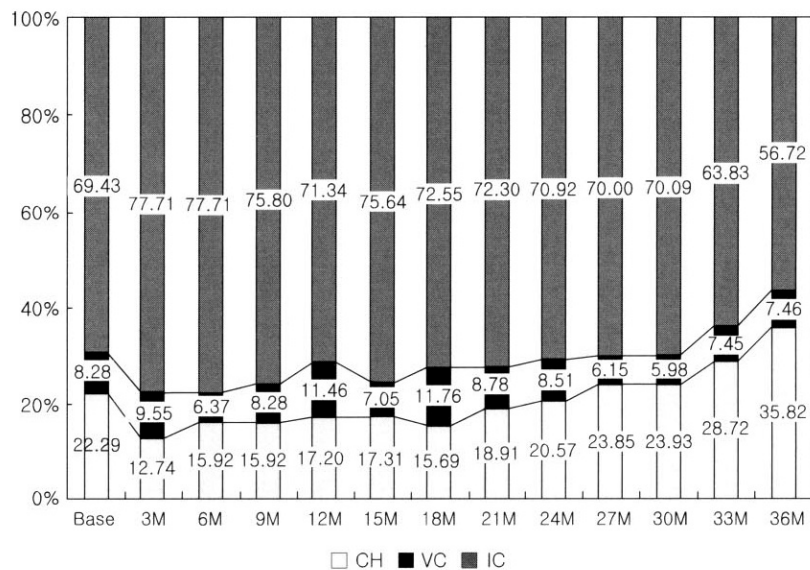


Figure 1. Serial changes of distribution among three groups
IC, inactive carrier; VC, viremic carrier; CH, chronic hepatitis

가하는 양상을 보이며, 바이러스 양성 보유자군은 큰 변동을 보이지 않아서 36개월째에 비활동성 보유자군, 바이러스 양성 보유자군, 활동성 간염군이 38명(56.7%), 5명(7.5%), 24명(35.8%)이었다. 또한 이러한 시간 경과에 따른 질병 상태의 변화 양상을 generalized estimating equation (GEE)을 적용하여 분석하였을 때 통계적으로 유의하게 변화하는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 동일한 환자일 지라도 시간의 경과에 따라 임상 상태가 변화하는 것을 확인하였으며($P=0.002$), 비활동성 보유자군과 바이러스 양성 보유자군이 활동성 간염군으로 변화하는 양상이 관찰되었다.

4. 대상군별 변화 예측 확률

대상 환자들의 자료를 토대로 하여 역동적으로 변화하는 대상군의 시점별 예측 확률을 구할 수 있었다. 이 수식은 초기 대상군과 알고자 하는 시점을 대입함으로써 어떤 시점의 질환군 분포를 예측할 수 있다. 수식은 다음과 같다.

$$\text{Probability (IC)}=1-\frac{\exp(-2.4650+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}{1+\exp(-2.4650+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}$$

$$\text{Probability (VC)}=\frac{\exp(-2.4650+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}{1+\exp(-2.4650+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}$$

$$-\frac{\exp(-3.0996+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}{1+\exp(-3.0996+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}$$

$$\text{Probability (CHB)}=\frac{\exp(-3.0996+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}{1+\exp(-3.0996+2.6963 \times \text{CH}+2.4368 \times \text{VC}+0.0263 \times \text{Month})}$$

위의 공식은 실제 대상환자의 자료를 토대로

GEE를 적용하여 구축한 것으로,¹⁷ 예를 들어 초기에 비활동성 보유자이던 환자가 3개월 후 비활동성 보유자, 바이러스 양성 보유자, 활동성 간염 환자일 확률은 위의 공식에 따라 IC=1, VC=0, CH=0, Month=3을 대입하면 각각 91.6%, 3.8%, 4.7%이 된다. 이렇게 공식을 통해 구한 시점별 임상 상태의 확률은 다음과 같다(표 4). 각 군 간의 변화를 보았을 때, 비활동성 보유자군에서 활동성 간염군과 바이러스 양성 보유자군으로, 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 간염군으로의 변화가 두드러졌고, 반대로 활동성 간염군에서 바이러스 양성 보유자군과 비활동성 보유자군으로, 또는 바이러스 양성 보유자군에서 비활동성 보유자군으로의 변화는 적었다(그림 2). 그 중에서도 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 간염군으로 변화하는 확률은 비활동성 보유자군에서 활동성 간염군으로 변화하는 확률에 비해 시간이 경과함에 따라 3.4배 더 빠른 속도로 증가하는 양상을 보였다.

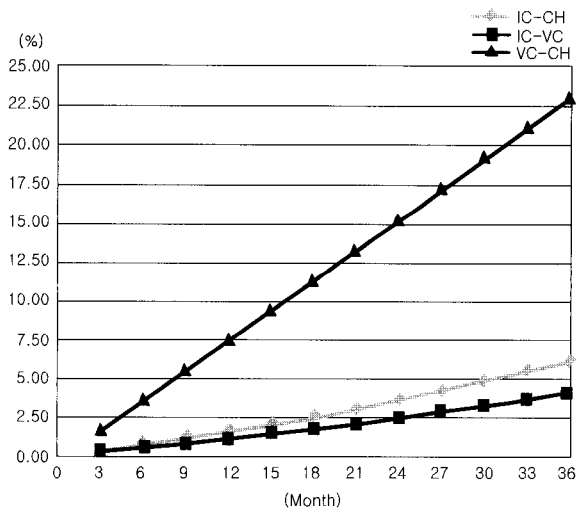


Figure 2. Changes in disease patterns among three groups at 3 month of follow-up interval.

IC, inactive carrier; VC, viremic carrier;

CH, chronic hepatitis

IC-CH (%): (Number of patients from IC to CH group/ Number of patients in IC group)×100

IC-VC (%): (Number of patients from IC to VC group/ Number of patients in IC group)×100

VC-CH (%): (Number of patients from VC to CH group/ Number of patients in VC group)×100

Table 4. Probability of Patients Being in Each Group during Follow-up

Group	Month	Probability*	Probability [†]	Probability [‡]
IC	0	4.31	3.52	92.17
CH	0	40.05	15.71	44.24
VC	0	34.01	15.28	50.71
IC	3	4.65	3.77	91.58
CH	3	41.96	15.73	42.33
VC	3	35.80	15.46	48.76
IC	6	5.01	4.04	90.96
CH	6	43.89	15.71	40.44
VC	6	37.64	15.60	46.81
IC	9	5.40	4.32	90.30
CH	9	45.85	15.65	38.57
VC	9	39.51	15.69	44.87
IC	12	5.82	4.62	89.60
CH	12	47.81	15.53	36.74
VC	12	41.41	15.73	42.95
IC	15	6.27	4.93	88.85
CH	15	49.78	15.37	34.95
VC	15	43.33	15.72	41.05
IC	18	6.75	5.26	88.05
CH	18	51.75	15.17	33.20
VC	18	45.28	15.67	39.18
IC	21	7.26	5.61	87.20
CH	21	53.72	14.93	31.49
VC	21	47.24	15.57	37.34
IC	24	7.81	5.97	86.31
CH	24	55.67	14.65	29.83
VC	24	49.21	15.42	35.53
IC	27	8.40	6.35	85.36
CH	27	57.61	14.33	28.23
VC	27	51.18	15.23	33.77
IC	30	9.03	6.74	84.36
CH	30	59.53	13.98	26.67
VC	30	53.15	15.00	32.04
IC	33	9.69	7.15	83.30
CH	33	61.41	13.60	25.18
VC	33	55.11	14.73	30.37
IC	36	10.41	7.57	82.19
CH	36	63.26	13.20	23.73
VC	36	57.05	14.42	28.75

IC, inactive carrier; VC, viremic carrier;
CH, chronic hepatitis

*probability of being chronic hepatitis

[†]probability of being viremic carrier

[‡]probability of being inactive carrier

고 찰

만성 B형간염바이러스(HBV) 감염자는 전세계적으로 3억 5천만명에 이르고, 우리나라에서는 성인의 약 5%가 감염되어 있는 것으로 알려져 있다.^{18,19} 만성 B형간염의 경과에서 HBeAg 양성에서 anti-HBe로 혈청전환되면 대부분 HBV 증식이 억제되어 혈청 HBV DNA가 측정되지 않고 간수치가 정상으로 떨어지게 되며, 생화학 조직에서 간질환의 호전을 보이게 된다.²⁰ 그러나 일부 HBeAg 음성, anti-HBe 양성 환자들은 혈중 HBV DNA가 검출되고 간수치가 지속적으로 상승하는 등, 바이러스 증식이 계속되고 이에 따라 만성 간질환이 지속된다.³⁻⁵ 이러한 HBeAg 음성 만성 B형간염은 HBV DNA genome의 precore나 core promoter 염기서열의 변이가 주원인으로 생각되며,^{6,9} HBeAg은 생성되지 않지만 간염바이러스 증식은 계속되어 간내 염증반응이 지속되게 된다. HBeAg 음성 만성 간염은 지역적인 분포의 차이를 보여 B형간염 유병률이 높고 HBV 유전자형이 비A형이 대부분인 지중해 연안 지역과 극동아시아에는 많으나 북유럽이나 북미에는 드물다.²¹ 이러한 지역적 다양성은 HBV의 유전자형의 분포와 관련이 있으며 precore 부위의 A1896 변이는 1858번째 염기서열이 thymidine인 비A형 유전자형(B, C, D, E)에서는 나타나게 되지만,²² 1858번째 염기가 cytosine인 A형 유전자형에서는 발견되지 않기 때문이다.²³ 국내에서는 대부분의 만성 B형간염이 C유전자형이기 때문에 precore 부위의 변이가 다른 지역에 비해 많다.²⁴

HBeAg 음성 만성 B형간염의 유병률은 전세계적으로 HBsAg 양성, HBeAg 음성 환자들 중 15-30%를 차지하는 것으로 알려져 있으며,²⁵ 같은 아시아 국가 중에서 홍콩은 17%,²⁵ 국내에서는 유 등²⁶이 17.7%로 보고하였다. 본 연구에서는 HBsAg 양성, HBeAg 음성, anti-HBe 양성인 1,104명의 환자들 중 3개월 간격으로 추적관찰한 157명을 대상으로 36개월까지 각 질병군의 변화를 관찰하였다. 이를 통해 한 시점이 아닌 시간 경과에 따른 HBeAg 음

성 만성 B형간염의 유병률을 구해 본 결과 평균 유병률은 20.7% (12.7-35.8%)이었다.

HBeAg 음성 만성 B형간염은 간경변으로의 진행이 빠르고 종종 심각한 급성 악화를 동반하며, 사망률과 간암 발생률이 높아서 예후가 좋지 않다. Bonino 등⁵은 평균 6년 이후 1/3의 환자들이 간경변으로 진행되었다고 하였고, Hadziyannis 등¹³은 322명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 간염 진단 이후 4년 내의 사망률과 간암 발생률이 각각 29%, 14%로 HBeAg 양성 만성 B형간염과 비교할 때 매우 높다고 보고하였다. 따라서, 이러한 환자들에서 혈청학적인 검사와 혈청 HBV DNA의 장기간 추적관찰이 효과적인 진단과 치료 방침을 정하는 데 중요하다고 생각할 수 있다. 본 연구에서는 3개월 간격으로 HBeAg, anti-HBe, HBV DNA치와 혈청 ALT치의 변화를 조사하여 임상 상태를 비활동성 보유자군, 바이러스 양성 보유자군 그리고 활동성 간염군으로 나누어 분석하였다. 그 결과, HBeAg 음성 HBV 감염 후 시간이 경과함에 따라 동일한 환자일지라도 임상 상태가 변화하는 것을 GEE 예측 모형을 통해 확인하였다. 연구 시작 시점에서 비활동성 보유자군, 바이러스 양성 보유자군, 활동성 간염군이 각각 69.4%, 8.3%, 22.3%이었으나 36개월째에는 각각 56.7%, 7.5%, 35.8%로 전반적인 양상이 비활동성 보유자군 또는 바이러스 양성 보유자군이 활동성 간염군으로 변화해 간다는 것을 알 수 있었다($P=0.002$).

공식을 통해 시점별 임상 상태 확률을 구하여 각 군 간의 변화를 보았을 때, 비활동성 보유자군에서 활동성 간염군과 바이러스 양성 보유자군으로, 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 간염군으로 변화하는 확률이 증가한다는 것을 알 수 있었고, 반대로 활동성 간염군에서 바이러스 양성 보유자군과 비활동성 보유자군으로, 바이러스 양성 보유자군에서 비활동성 보유자군으로의 변화 확률은 감소하였다(그림 2). 또한 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 간염군으로 변화하는 확률은 비활동성 보유자군에서 활동성 간염군으로 변화하는 확률에 비해 시간이 경과함에 따라 3.4배 더 빠른 속도로

증가하는 양상을 보였다(그림 2). 이러한 결과는 혈청 ALT치가 정상이라 하더라도 바이러스의 증식이 활발한 경우 만성 간염으로의 진행에 영향을 주게 된다는 사실을 추측하게 한다. 바이러스 양성 보유자에서 연구 종료 당시에 활동성 간염으로 진행한 환자들의 평균 연령은 47.5 ± 10.6 세로 전체 환자들의 평균 연령과 차이가 없었고 초기 바이러스 양은 4.8 ± 1.4 pg/mL으로 높지 않았으나 활동성 간염 발현 전에는 급격히 증가하는 양상을 보였다. 그러나 바이러스 양이 비례적으로 증가하지 않고 여러 차례의 증가 또는 감소를 반복하는 변동(fluctuation)을 보여 바이러스 양 자체만으로 활동성 간염으로의 이행을 예측하기는 힘들고, 고령에서 빠르고 지속적인 바이러스 양의 증가는 활동성 간염으로의 진행을 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 몇몇의 연구들은 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자들에게서 바이러스 증식 정도가 간내 염증의 정도와 깊은 관련이 있다는 결과를 보고하여 이를 뒷받침하였다.²⁷ Lindh 등²⁸은 124명의 HBeAg 음성 환자들을 대상으로 한 연구에서 혈청 HBV DNA 수치의 증가가 간내 염증과 섬유화 정도 그리고 혈청 ALT치의 증가와 밀접한 관련이 있음을 주장하였고, 혈청 ALT치가 정상인 HBeAg 음성 B형간염바이러스 보유자 중 HBV DNA 수치가 2×10^5 copies/mL 이상인 경우를 그 이하인 경우와 비교하였을 때, 심한 간내 염증의 상대적 위험도가 14.7배임을 확인하였다. 본 연구를 통해 그동안 확립되지 않았던 바이러스 양성 보유자군의 임상경과에 대해 알 수 있었고, 이를 토대로 바이러스 양성 보유자군의 경우 만성 간염으로의 진행이 보다 빠르므로 비활동성 보유자군에 비해 위험군으로 생각하여 추적관찰 주기를 비활동성 보유자군보다 짧게 하여 활동성 간염군으로의 이행 여부를 면밀히 관찰하는 것이 바람직할 것으로 생각한다. 혈중 HBV DNA 검출에 있어 기존의 hybridization법을 이용하였기 때문에 위음성으로 인하여 바이러스 양성 보유자의 일부가 비활동성 보유자군으로 분류되었을 가능성이 있으므로, 더욱 민감한 PCR (polymerase chain reaction) 방

법으로 시행한다면 각 군의 분포에 변화가 있을 것으로 생각한다. 이 연구가 후향적으로 이루어졌고 전체 HBeAg 음성 만성 B형간염 환자 1,104명 중 3개월간 정기적으로 HBV DNA가 관찰된 157명만을 대상으로 하였기 때문에 감염 상태가 좀더 심한 환자가 선택되는 오류(selection bias)를 가지고 있을 가능성이 있다. 다른 제한점으로, 비활동성 보유자 또는 바이러스 양성 보유자에서 활동성 감염으로 이행된 환자들의 추적관찰 기간이 길지 않아 간경변증 또는 간세포암종으로의 이행 여부를 밝히지 못하였다. 향후 많은 수의 HBeAg 음성 환자를 대상으로 충분한 관찰 기간을 가지면서 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서는 HBeAg 음성 만성 HBV 감염의 임상 상태를 비활동성 보유자, 바이러스 양성 보유자, 활동성 감염 상태로 나누어 단일 시점이 아닌 장기적 추적관찰을 통해 분석하여 시간이 경과함에 따라 상호 간에 역동적으로 상태가 변화함을 확인하였다. 또한 그 동안 잘 알려지지 않았던 바이러스 양성 보유자의 경우 만성 감염으로의 신속한 이행을 보이므로 비활동성 보유자와는 차별된 치료 방침 선정이 필요하다는 것을 밝혔으며, 본 연구의 자료를 토대로 각 군에서 시점별 임상 변화에 대한 예측과 분석이 임상에서 환자의 추적관찰 및 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

목적: HBeAg 음성 B형간염바이러스 감염 후 혈중 바이러스 및 간수치 변화는 역동적이어서 관찰 시점에 따라 비활동성 보유자에서 활동성 감염까지 다양하게 나타날 수 있다. 이에 단일 시점이 아닌 장기적 추적관찰을 통해 실제 HBeAg 음성 만성 B형간염의 유행률을 알아보고 비활동성 보유자, 바이러스 양성 보유자, 활동성 감염 상태의 시간적 경과에 따른 상호 간 임상적 변화를 살펴보았다. **대상과 방법:** 1999년 1월부터 2001년 3월까지 HBsAg 양성(6개월 이상), HBeAg 음성(적어도 3개월 간격으로 2회 이상)이면서 HBV DNA와

alanine aminotransferase (ALT) 등의 혈액검사를 3-6개월 간격으로 정기적으로 시행한 157명을 3년간 추적관찰하여 자연경과를 살펴보았다. 환자들은 다음과 같이 3개의 군으로 구분되었다: 제1군, 비활동성 보유자(HBV DNA:음성, ALT:정상); 제2군, 바이러스 양성 보유자(HBV DNA:양성, ALT:정상); 제3군, 활동성 감염 또는 HBeAg 음성 만성 B형간염(HBV DNA:양성, ALT:증가). **결과:** 총 157명(남자 109명, 여자 48명)의 평균 연령은 42.7 ± 12.9 세였고 제1군 109 (69.4%)명, 제2군 13 (8.3%)명, 제3군은 35 (22.3%)명이었다. 3년 동안 HBeAg 음성 만성 B형간염의 유행률은 평균 20.7% (12.7-35.8%)이었다. 3년 동안 각 군의 상태는 역동적으로 변화하여 서로 이행하는 경우가 발생하였다. HBeAg 음성 HBV 감염 후 시간이 경과함에 따라 동일한 환자일지라도 임상 상태가 변화하였으며, 비활동성 보유자 또는 바이러스 양성 보유자가 활동성 감염 환자로 변화하는 양상을 보였다($P=0.002$). 시간이 경과함에 따라 비활동성 보유자군에서 활동성 감염군으로, 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 감염군으로 변화하였으나, 바이러스 양성 보유자군에서 활동성 감염군으로 보다 큰 폭으로 변화하여 바이러스 양성 보유자군은 비활동성 보유자군에서 활동성 감염군으로 이행되는 중간 단계의 상태에 가까울 것으로 추정되었다. GEE 예측 모형이 가능하였고 이를 통해 비활동성 보유자군, 바이러스 양성 보유자군, 활동성 감염군의 변화 양상을 재확인하였다. **결론:** 본 연구에서는 HBeAg 음성 만성 HBV 감염의 임상 상태가 시간이 경과함에 따라 역동적으로 변화함을 보여주었고, 이에 대한 예측과 분석이 임상에서 환자의 추적관찰 및 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

색인단어: HBeAg, 만성 B형간염, 유행률, HBV DNA

참 고 문 헌

1. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: virology, serology and

- clinical course. *Semin Liver Dis* 1981;1:7-14.
- Schalm SW, Thomas HC, Hadziyannis SJ. Chronic hepatitis B. *Prog Liver Dis* 1990;9:443-462.
 - Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983;3:656-662.
 - Lok AS, Hadziyannis SJ, Weller IV, Karvountzis MG, Monjardino J, Karayiannis P, et al. Contribution of low level HBV replication to continuing inflammatory activity in patients with anti-HBe positive chronic hepatitis B virus infection. *Gut* 1984;25:1283-1287.
 - Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, Rizzi R, Chiaberge E, Tardanico R, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986;90:1268-1273.
 - Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-591.
 - Akahane Y, Yamanaka T, Suzuki H, Sugai Y, Tsuda F, Yotsumoto S, et al. Chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigen in the serum. Disturbed synthesis and secretion of e antigen from hepatocytes due to a point mutation in the precore region. *Gastroenterology* 1990;99:1113-1119.
 - Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, Yamanaka T, Miyazaki Y, Sugai Y, et al. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol* 1990;64:1298-1303.
 - Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshihara M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-8110.
 - Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology* 1999;29:976-984.
 - Tran A, Kremsdorf D, Capel F, Housset C, Dauguet C, Petit MA, et al. Emergence of and takeover by hepatitis B virus (HBV) with rearrangements in the pre-S/S and pre-C/C genes during chronic HBV infection. *J Virol* 1991;65:3566-3574.
 - Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Tsai KS, Lee PI, Chen PJ, et al. Precore stop codon mutant in chronic hepatitis B virus infection in children: its relation to hepatitis B e seroconversion and maternal hepatitis B surface antigen. *J Hepatol* 1998;28:915-922.
 - Hadziyannis SJ, Bramou T, Alexopoulou A, Makris A. Immunopathogenesis and natural course of anti-HBe positive chronic hepatitis with replicating B virus. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:673-676.
 - Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4186-4190.
 - Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.
 - Seo Y, Yoon S, Nakaji M, Yano Y, Nagano H, Ninomiya T, et al. Hepatitis B virus DNA in anti-HBe-positive asymptomatic carriers. *Intervirology* 2003;46(1):43-9.
 - Hardin JW, Hilbe JM. *Generalized estimating equation*. 1st ed. Florida: CHAPMAN & HALL/CRC, 2003:55-136.
 - Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-366.
 - Joo KR, Bang SJ, Song BC, Youn KH, Joo YH, Yang S, et al. Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s: survey data of 70,347 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 1999;33(5):642-652.
 - Chu CM, Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S218-222.
 - Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.
 - Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus--large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997;175:1285-1293.
 - Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Treppe C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993;67:5402-5410.
 - Lee SH, Han SH, Cho SC, Roh BJ, Sohn JH, Kim DA, et al. Distribution of HBV genotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2001;7(4):373-380.
 - Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000;31:763-768.
 - Yoo BC, Park J-W, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003;38:98-103.
 - Zavaglia C, Mondazzi L, Maggi G, Iamoni G, Gelosa F, Bellati G, et al. Are alanine aminotransferase, hepatitis B virus DNA or IgM antibody to hepatitis B core antigen serum levels predictors of histological grading in chronic hepatitis B? *Liver* 1997;17:83-87.
 - Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norrkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2000;7:258-267.