

소아의 만성 B형 간염의 자연 경과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김유리아 · 백승연 · 엄지현 · 정기섭

Natural History of Chronic Hepatitis B in Children

Yuria Kim, M.D., Seoung Yeon Baek, M.D., Ji Hyun Eom, M.D. and Ki Sup Chung, M.D.

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

Purpose : We investigated the spontaneous seroconversion rate of hepatitis B viral markers and predictive factors affecting seroconversion in children with chronic hepatitis B.

Methods : The study population included 214 children diagnosed as chronic hepatitis B, with positive HBsAg, HBeAg and HBVDNA over six months, and all patients had a family history of chronic Hepatitis B. They were followed between May 1982 and February 2003 in the Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine. Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBs, HBVDNA, and AST/ALT were measured every six months.

Results : The mean age of patients was 7.4 ± 4.5 years. The loss of HBeAg, HBVDNA and HBsAg were observed in 44(19.2%), 34(15.9%) and 3(1.4%) children respectively. The patients with serum ALT levels over three times normal and with HBVDNA less than 1,000 pg/dL showed significantly higher seroconversion rates of HBeAg and HBVDNA ($P < 0.001$). By analyzing with the life table method, the cumulative seroconversion rate of HBeAg was 11% at 10 and 35% at 19 years of age, while HBVDNA was 9% at 10 and 32% at 19 years of age. In cases of HBsAg, the cumulative seroconversion rate was only 1.5% at 19 years of age. The age of patients, serum ALT and HBVDNA levels were proven as significant factors influencing the seroconversion of HBeAg and HBVDNA ($P < 0.001$).

Conclusion : In children with chronic hepatitis B, the seroconversion rate of HBeAg and HBVDNA are expected to be 35% and 32%, respectively, by the age of 19 years. The age of patients, serum ALT and HBVDNA levels seem to have significant influence on HBeAg and HBVDNA seroconversion. (*Korean J Pediatr* 2004;47:282-289)

Key Words : Chronic hepatitis B, Children, Natural history, Spontaneous seroconversion rate, Hepatitis B antigens, Hepatitis B antibodies

서 론

전 세계적으로 약 3억 5천만 명의 사람들이 B형 간염 바이러스의 보인자로 추정되고 있으며, 만성 B형 간염 환자의 약 25-30%가 간경변증 및 원발성 간암으로 진행되는 것으로 알려져 있다¹⁾. B형 간염 바이러스의 유병률이 높은 지역에서는 보균 산모로부터의 주산기 수직 감염과 가족 구성원간의 접촉이 주된 감염 경로이기 때문에 신생아기나 소아기 초기에 감염되는 경우

가 많다^{2,3)}. 우리나라의 경우 1990년대부터 백신이 보급되면서 소아의 HBsAg의 양성률은 1980년대의 5-8%에서 최근에는 1.3%까지 감소하였으나, 아직도 많은 B형 간염 환자들이 보인자 상태로 적절한 치료를 받지 못하고 있다⁴⁻¹⁰⁾.

주산기와 유년기 이전에 감염된 환자들은 소아기 이후에 감염된 환자에 비하여 만성으로 이행할 가능성이 높다. 문헌에 의하면 주산기에 수직 감염된 환자는 90% 이상이, 1-5세에 감염된 환자는 약 30%가 만성 보인자나 만성 간염으로 진행하며, 이 중 일부의 환자는 간경변증과 원발성 간암으로 이행되는데, 이러한 합병증은 소아기에 감염된 만성 B형 간염에서 발생할 가능성이 더 높은 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹³⁾.

HBeAg과 HBVDNA는 만성 B형 간염 환자에서 바이러스의 활발한 증식과 감염력을 나타내는 지표로서, 감염 초기의 면역

접수 : 2003년 9월 9일, 승인 : 2003년 11월 4일
 책임저자 : 정기섭, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Ki Sup Chung, M.D.
 Tel : 02)361-5510 Fax : 02)393-9118
 E-mail : kschung58@yumc.yonsei.ac.kr

관용 시기 이후 세포 매개성 면역반응에 의해 바이러스가 제거되어 음전 된다고 알려져 왔다^{12, 13)}. 따라서 만성 B형 간염 환자에서 HBeAg과 HBVDNA의 음전 여부는 질환의 활동성 및 치료 효과의 판정에 주로 이용되고 있다^{14, 15)}.

HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전율은 지역, 인종 및 연령에 따라 다르며, 소아기에 감염된 환자는 HBeAg과 HBVDNA의 연간 자연 음전율이 성인보다 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다¹⁶⁻²⁰⁾. 우리나라의 경우 성인 환자에서의 HBeAg의 연간 자연 음전율은 16%로 보고 된 바 있으나²¹⁾, 소아에서의 만성 B형 간염의 장기간 추적 관찰을 통한 HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전율에 대한 연구는 찾아보기 힘들다.

따라서 저자들은 본원에서 만성 B형 간염으로 진단받은 환아들을 대상으로 장기 추적 관찰을 통하여 만성 B형 간염의 임상 경과와 B형 간염 표지자의 자연 혈청 변환율(seroconversion rate), 그리고 혈청 변환율에 영향을 미치는 인자들에 관하여 분석하여 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1982년 5월부터 2003년 2월까지 약 21년간 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에 내원하여 HBsAg, HBeAg, HBVDNA가 6개월 이상 양성 소견을 보여 만성 B형간염 또는 보인자로 진단받은 환아 260례 중 만성 B형 간염이나 B형 간염 보인자의 가족력이 있는 214례를 주산기에 수직 감염 된 환아로 생각하고 이들을 대상으로 하였다. 대상 환아들을 외래에서 3-6개월 간격으로 주기적으로 추적 관찰하였으며, 이들의 임상 양상, 혈청 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, 혈청 Aspartate aminotransferase(AST)/Alanine aminotransferase(ALT)치를 측정 검사하였다. 혈청 HBVDNA치는 진단 당시 검사하였고, HBeAg이 음전된 경우 6개월 간격으로 혈청 HBVDNA치가 음성으로 판정될 때까지 검사하였다.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBeAb 등의 표지자는 효소면역분석(enzyme immunoassay, Abbott laboratories, North Chicago, IL)으로 검사하였으며 anti-HBs는 최소 방어 역가가 10 mIU/mL 이상 될 때 의미 있는 것으로 판정하였다. 혈청 HBVDNA치는 용해 부합법(solution hybridization technique; Hybrid Capture; Digene Diagnostics Beltsville, MD, USA)을 이용하였으며 5 pg/mL 이상일 경우 양성으로 판정하였다.

연령에 따른 B형 간염 표지자들의 항원, 항체 및 HBVDNA의 혈청 변환율은 생명분석표(Life table method)를 이용하여 분석하였으며, 또한 표지자들의 혈청 변환에 영향을 주는 인자들은 Cox 비례위험모델(Cox proportional hazard model)을 이용하여 분석하였다. P-value는 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환아들의 임상적 특성 및 가족력

총 214례 환아들의 진단 당시 평균 연령은 7.4±4.6세(1개월-18세)였으며 성별 분포는 남아가 127례, 여아가 87례였다. 추적 관찰 중 혈청 AST와 ALT의 최고 상승치는 각각 평균 70.4±133.2 IU/L, 97±168 IU/L였으며, 진단 당시 혈청 HBVDNA치는 1,755±1,415 pg/dL였다. 환아들은 진단 당시 문진 및 진찰 소견상 특이소견이 없었으며, 혈청 총 빌리루빈, 콜레스테롤, 알부민, 알카알린 포스파타아제 치는 모두 정상범위였다. 추적 관찰하는 동안에도 문진과 이학적 검사에 특이 소견은 없었다(Table 1). 환아들은 모두 만성 B형 간염이나 B형 간염 보인자의 가족력이 있었고, 이들 중 72%는 모체가 B형 간염 보인자였다(Table 2).

2. HBsAg, HBeAg, HBVDNA의 자연 음전율

총 214례 중 41례의 환아(19.2%)에게서 HBeAg이 음전 되었고, 34례(15.9%)에서 HBVDNA가 음전 되었다. HBsAg은 214례 중 단지 3례(1.4%)에서 음전 되었다.

HBeAg과 HBVDNA가 음전 되기 전에 모든 환아에서 혈청

Table 1. Clinical Characteristics of Patients on Admission(n=214)

Clinical characteristics	Result(mean±SD)
Age(yr.)	7.4±4.6
Sex(M:F)	127:87
Lab. data	
Peak AST*(IU/L)	70.4±133.2
Peak ALT†(IU/L)	97.5±163.9
Total bilirubin(mg/dL)	0.54±0.35
Cholesterol(mg/dL)	161±27.8
Albumin(mg/dL)	4.5±0.3
Alkaline phosphatase(mg/dL)	260±97.5
HBVDNA(pg/dL)	1,755±1,415
Mean duration of follow up(month)	63±53

*AST: Aspartate aminotransferase

†ALT: Alanine aminotransferase

Table 2. Family History of Patients with Chronic Hepatitis B

	No. of patients(%)
Mother	86(40.2)
Mother+Father	41(19.2)
Mother+Siblings	39(18.2)
Mother+Father+Siblings	20(9.3)
Father	13(6.1)
Father+Siblings	7(3.3)
Siblings	8(3.7)
Total	214(100.0)

AST와 ALT치가 상승되었으며, 상승되었던 혈청 AST와 ALT치는 HBeAg과 HBVDNA가 음전 된 후 1-6개월에 걸쳐 정상으로 되었고, 이후 추적 관찰하는 동안 37례의 환자(90%)에서 혈청 AST와 ALT치가 정상 범위내로 유지되었다.

2례(4.8%)의 환자에서 추적 관찰하는 동안 음전 되었던 HBeAg이 다시 양전 되었고, 또한 HBeAg이 음전 된 환자 7례(17%)에서는 추적 관찰하는 동안 혈청 HBVDNA가 지속적으로 양전 상태를 유지하였다.

HBeAg이 음전 된 평균 연령은 106±58개월(10-233개월)였고, HBVDNA는 평균 118±59개월(17-234개월)이었으며, HBsAg은 평균 35±7개월(28-42개월)에 음전 되었다(Table 3).

생명분석표로 연령에 따른 HBsAg, HBeAg, HBVDNA의 음전 축적률을 분석한 결과 HBeAg은 5세에서 8%, 10세에서 11%, 15세에서 22%, 19세에 이르면 35%의 환자가 음전 되는 것으로 분석되었다(Fig. 1). HBVDNA는 5세에서 4%, 10세에서 9%, 15세에서 15%, 19세에 도달하면 32%의 환자에서 음전 되는 것으로 분석되었다(Fig. 2). HBsAg은 3세에서 1%, 5세부터는 1.5%로 최고조 상태를 유지하여, HBeAg과 HBVDNA이 음전 된 후에도 HBsAg은 계속 양전 상태로 지속되는 것을 알 수 있었다(Fig. 3).

3. HBsAg, HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전과 환자의 연령, 혈청 ALT, 혈청 HBVDNA 치의 상관관계

환자들의 진단 당시의 연령과 HBsAg, HBeAg, HBVDNA의

Table 3. Age of Seroconversion of the HBeAg, HBVDNA, and HBsAg

	No. of patients(%)	Age of seroconversion(mo.) (mean±SD)
HBeAg	41/214(19.2%)	106±58.6
HBVDNA	34/214(15.9%)	118±59
HBsAg	3/214(1.4%)	35±7

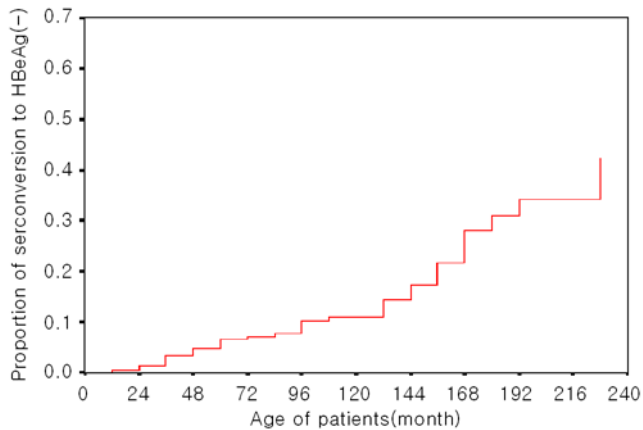


Fig. 1. Cumulative proportion of negative seroconversion of HBeAg and age analyzed by life table method(n=214).

음전과의 상관관계를 분석한 결과, 각 연령 군에 따른 음전율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 그러나 HBeAg의 음전율과 혈청 ALT의 최고치를 비교하였더니 혈청 ALT치가 정상 값의 3배 이상 증가하였던 군은 HBeAg의 자연 음전율이 57례 중 33례(58%)였으나, 추적기간 중 계속 정상 수치를 유지하였던 군은 HBeAg의 자연 음전율이 121례 중 4례(3.3%)로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$). 혈청 HBVDNA도 혈청 ALT치가 정상보다 3배 이상 증가하였던 군에서는 자연 음전율이 50.8%(29/57)로 혈청 ALT치가 정상인 군의 3.3% 보다 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.001$). HBsAg이 음전 된 환자는 모두 ALT치가 정상보다 3배 이상 증가한 환자들이었다(Table 5).

진단 당시의 혈청 HBVDNA치와 HBeAg, HBVDNA, HBsAg의 자연 음전율과의 상관 관계를 보면, 혈청 HBVDNA치가 1,000 pg/dL 미만인 군의 HBeAg 음전율은 37.1%(26/70)로 혈청 HBVDNA치가 1,000 pg/dL 이상이었던 군들보다 유익하게 높은 음전율을 보였다($P<0.001$). HBVDNA의 음전율도

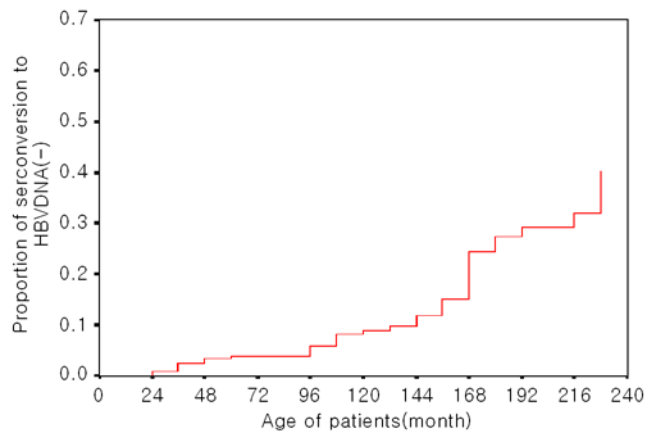


Fig. 2. Cumulative proportion of negative seroconversion of HBVDNA and age analyzed by life table method(n=214).

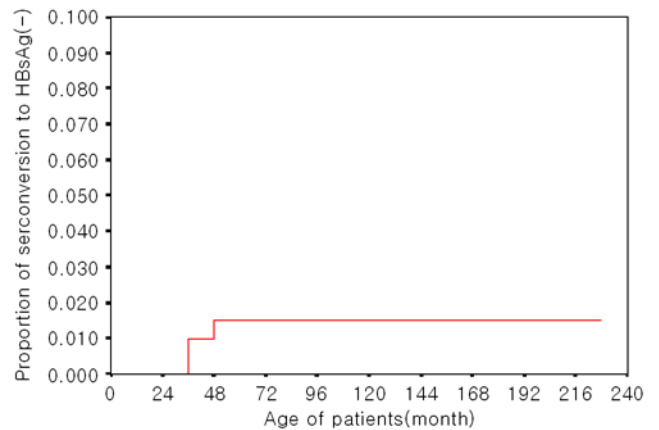


Fig. 3. Cumulative proportion of negative seroconversion of HBsAg and age analyzed by life table method(n=214).

Table 4. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers according to the Age of Patients

Age group	HBeAg(-)	anti-HBe(+)	HBVDNA(-)	HBsAg(-)	anti-HBs(+)
<6(n=85)	19(22.1%)	18(20.9%)	14(16.3%)	3(3.5%)	3(3.5%)
6-12(n=86)	13(15.3%)	12(14.1%)	12(13.9%)	0	3(3.5%)
>12(n=43)	9(20.9%)	9(20.9%)	8(18.6%)	0	1(2.3%)
P-Value	0.500	0.450	0.252	0.104	0.927
Total(n=214)	41(19.2%)	39(18.2%)	34(15.9%)	3(1.4%)	7(3.3%)

Table 5. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers according to the Serum Level of Alanine Aminotransferase

Serum ALT* level(IU/L)	HBeAg(-)	anti-HBe(+)	HBVDNA(-)	HBsAg(-)	anti-HBs(+)
<46 (n=121)	4(3.3%)	5(4.1%)	4(3.3%)	0	3(2.5%)
47-92(n=36)	4(11.1%)	4(11.1%)	1(2.8%)	0	0(0.0%)
>92 (n=57)	33(57.9%)	30(52.6%)	29(50.8%)	3(5.3%)	4(7.0%)
P-Value	<0.001	<0.001	<0.001	0.015	0.136
Total(n=214)	41(19.2%)	39(18.2%)	34(15.9%)	3(1.4%)	7(3.3%)

*ALT : Alanine aminotransferase

Table 6. Seroconversion Rate of Hepatitis B Markers according to the Serum HBVDNA Level

HBVDNA level(pg/dL)	HBeAg(-)	anti-HBe(+)	HBVDNA(-)	HBsAg(-)	anti-HBs(+)
<1,000(n=70)	26(37.1%)	25(35.7%)	22(31.4%)	2(2.9%)	4(5.7%)
1,001-2,000(n=46)	3(6.5%)	3(6.5%)	2(4.3%)	0	0(0.0%)
>2,000(n=98)	12(12.2%)	11(11.2%)	10(10.2%)	1(1.0%)	3(3.1%)
P-Value	<0.001	<0.001	<0.001	0.401	0.236
Total(n=214)	41(19.2%)	39(18.2%)	34(15.9%)	3(1.4%)	7(3.3%)

Table 7. Effect of the Serum ALT Level, HBVDNA Level, Age of Patient, and Sex on Seroconversion of Hepatitis B Markers Analyzed by Cox-regression Proportional Hazard Model

	Negative conversion of HBeAg	Negative conversion of HBVDNA	Negative conversion of HBsAg
High ALT* level	<0.001	<0.001	0.677
Low HBVDNA level	0.022	0.069	0.782
Age of patients	<0.001	<0.001	0.193
Sex	0.428	0.564	0.248

All data : presented as P-value

P-value less than 0.05 : considered as significant

*ALT : Alanine aminotransferase

혈청 HBVDNA 치가 1,000 pg/dL 미만인 군에서 31.4%(22/70)로 1,000 pg/dL 이상인 다른 두 군보다 유의하게 높은 음전율을 보였다($P<0.001$). HBsAg은 혈청 HBVDNA치가 1,000 pg/dL 미만인 군에서 2.9%(2/70)의 음전율을 보여 다른 군 보다 유의한 차이는 없었다(Table 6).

Cox 비례위험모델로 연령에 따라 HBeAg, HBVDNA과 HBsAg의 음전에 영향을 주는 인자들을 분석한 결과, HBeAg과 HBVDNA의 음전은 혈청 ALT가 높을수록 가장 의미 있게

영향을 주었다. 즉 HBeAg은 혈청 ALT가 높을수록, 혈청 HBVDNA치는 낮을수록, 또한 환자들의 진단 당시의 연령이 높을수록 음전이 일어나는 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.05$). HBVDNA는 혈청 ALT가 높을수록, 진단 당시 연령이 높을수록 음전의 빈도가 유의하게 높았고($P<0.001$), 혈청 HBVDNA 치가 낮은 경우에도 통계학적으로 유의하지는 않았으나 HBVDNA의 음전율이 높아지는 경향을 보였다. 그러나 HBsAg의 음전율은 혈청 ALT치, 혈청 HBVDNA 치, 환자들의 연령, 성별과 통계학적으로 의미 있는 상관관계가 없었다(Table 7).

고 찰

만성 B형 간염이 자연 경과하는 과정에서 대부분의 환자는 자각증상이 없으나 25-30%는 간경변증 또는 원발성 간암으로 진행할 수 있고, 전 세계적으로 매년 100만 명의 인구가 간경변증에 의한 합병증과 원발성 간암 등에 의해 사망하는 것으로 추정되고 있다^{1, 2, 19}. B형 간염의 유병률이 높은 우리나라 성인의 경우 간경변증과 원발성 간암 환자에서 HBsAg의 양성률이 73-77%로 보고 된 바 있다⁵. 소아 연령에서는 만성 B형 간염의 합병증인 간경변증과 원발성 간암의 발병은 드물다고 알려져

왔으나, Lee와 Chung²²⁾에 의해 7세의 소아에서 B형 간염 바이러스에 의한 원발성 간암이 발생하였다는 국내 보고가 있다.

B형 간염바이러스의 감염은 감염시기, 지역, 인종, 숙주의 면역상태, 바이러스의 유전자형, 다른 바이러스와의 중복 감염 등에 의해 급성 간염에서 회복하는 환자부터 만성 보인자, 만성 간염, 간경변증, 간암 등 다양한 자연경과를 보일 수 있다^{13, 23, 24)}. 성인이 된 후 감염된 환자는 급성 간염의 형태가 많고, 약 1-5%에서 만성 간염 및 보인자로 이행한다. 그러나 주산기와 영유아기에 감염된 B형 간염 환아는 만성 간염, 만성 보인자 간경변증 또는 원발성 간암으로 이행할 가능성이 높으며, 특히 주산기에 수직 감염된 경우 90%-95%가 만성으로 진행하고, 6세 미만의 소아에서 감염된 환아는 30%가 만성으로 진행되는 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹³⁾. 소아기 감염 특히 주산기 감염이 만성으로의 이행률이 높은 것은 감염 당시 모체로부터 유입되는 바이러스의 수가 많고, 모체로부터 유입된 HBeAg이 태아에서 HBV에 대한 T-cell의 면역 반응을 유도하여 오랫동안 바이러스 증식이 지속되기 때문으로 생각되고 있다²⁵⁾.

만성 B형 간염의 자연 경과는 바이러스와 숙주의 면역체계의 상호 관계에 따라 4가지 단계를 보인다^{13, 19, 24, 26)}. 감염 초기는 면역 관용기(immunotolerant phase)로 간염 바이러스의 증식이 활발하여 혈청 HBVDNA치가 높고 HBeAg이 양성이나, 혈청 ALT치의 상승이나 간 조직학적 소견의 변화는 거의 없는 시기이다. 주산기의 감염은 신생아의 미성숙한 면역체계에 의해 이러한 증식기가 수십년간 지속되기도 한다. 이 후 바이러스 제거시기(immune clearance phase)에는 바이러스 증식에 따른 HBV 입자의 일부가 간세포면에 노출되고 성숙한 면역 체계에 의해 인지되면 감염된 간세포의 파괴와 바이러스의 제거가 일어난다. 이 시기에는 혈청 HBVDNA치는 감소하고 ALT치는 상승하며, 조직학적으로 간세포의 괴사성 염증이 동반된다. 바이러스가 효과적으로 제거되면 HBVDNA와 HBeAg은 음전되고 anti-HBe는 양전되며, 간 조직학적 소견도 회복되는 등 바이러스 비증식기(non-replicative phase)로 진행되나, HBV의 유전자의 일부가 숙주 염색체에 합병(integration)되어 성인기에 원발성 간암 등을 유발할 수 있다. 일부에서는 음전되었던 HBeAg이 다시 양전되고 HBVDNA치가 증가하는 재활성기(reactivation phase)로 진행할 수도 있다. 재활성기에는 혈청 ALT치가 상승되고 조직학적으로 괴사성 염증이 동반되기 때문에 재활성기가 반복되면 간 조직의 파괴와 재생, 섬유화가 더욱 진행되어 간경변증과 간암으로 진행하게 된다. HBeAg과 HBVDNA의 음전 및 혈청 ALT치의 정상화는 만성 B형 간염에서 바이러스의 제거 및 조직학적 소견의 호전을 의미하기 때문에 자연 치유 또는 항바이러스 투여 후의 치유 판정의 지표가 된다¹⁴⁾.

우리나라의 성인의 경우 1980년대에는 HBsAg 보유율이 9-18%로 보고되었고, 1990년대 후반에는 6-12%인 것으로 보고된 바 있다^{4, 6, 8)}. 소아에서는 1980년대에 HBsAg의 보유율이 5-8.2%로 알려져 있었다^{9, 10)}. 최근 장 등⁷⁾은 B형 간염 백신이 보

급된 후 1990년대 후반에는 소아의 HBsAg의 보유율이 1.3%로 감소하였다고 하였으나, HBsAg 양성인 환아의 HBeAg의 양성률은 63%로 오히려 증가하였다고 하였다.

HBeAg의 자연 음전율은 지역과 환자들의 연령, 인종에 따라 다양하게 보고되어 왔다. 성인 만성 B형 간염 환자의 경우 Yoon 등²¹⁾은 매년 16%에서 HBeAg의 자연음전이 일어난다고 하였고, 진단 당시 혈청 ALT치가 높을수록, 연령이 많을수록 음전율이 높다고 하였다. 그러나 B형 간염의 유병률이 낮은 미국의 경우 Evans 등¹⁷⁾은 아시아계 미국인 454례의 만성 B형 간염 환자에서 18세 미만의 환자는 진단 1년 후 자연 음전율이 15%, 18-34세에서는 23%로 아시아 지역보다 상대적으로 높게 보고하였다. 소아에서는 만성 B형 간염의 유병률이 높은 대만의 경우 Lok 등¹⁶⁾은 만성 B형 간염 환아의 HBeAg의 음전율이 4년 동안 7%라고 보고한 바 있으나, Chang 등²⁰⁾은 3세 이상의 소아에서 연간 HBeAg 자연 음전율이 4-5%, 3세 미만에서는 2% 미만으로 보고하였고, 연령이 증가하면서 10-14세경에는 24%에서 HBeAg의 자연 음전이 일어난다고 하였다. 캐나다의 Marx 등²⁴⁾은 174례의 아시아계와 유럽계 만성 B형 간염 환자들에서 아시아계 소아의 HBeAg의 자연 음전율은 진단 13년 후 75%이나, 유럽계 또는 다른 인종의 HBeAg의 자연 음전율은 94%라고 발표하였는데, 이는 주산기의 수직 감염률이 아시아 지역민에서 높아 면역 관용기가 오래 지속되기 때문으로 분석하였다. HBsAg의 음전의 경우 대만의 Hsu 등²⁷⁾은 HBsAg 양성 환자 420례에서 HBsAg의 음전율을 연간 0.6%로 보고하였으며, B형 간염 가족력이 없는 환자에서 HBsAg 음전율이 더 높다고 하였다.

이러한 HBeAg과 HBVDNA의 음전율에 대한 보고들은 저자마다 대상 환자의 연령이나 인종, 감염 경로 등이 상이하고 분석기간도 다르기 때문에 이러한 결과를 우리나라 소아 만성 B형 간염 환아의 자연 경과와 비교 분석하기에는 차이가 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 가족력과 병력에 의거하여 주산기에 수직감염 되었다고 생각되는 B형 간염 환자만을 대상으로 하였고, 감염된 시점을 출생 직후나 출생 후 1년 이내로 간주하여 감염된 이후 장기간에 따른 HBeAg과 HBVDNA의 음전율을 조사 분석하였다. 총 214례의 대상 환자 중 41례(19.2%)에서 HBeAg의 음전이 있었으며, 생명표로 통계 분석한 결과 누적 음전율은 5세까지 8%, 10세까지 11%, 15세까지 22%, 19세까지 35%에서 음전 되는 것으로 분석되었다. HBVDNA는 214례 중 34례(15.9%)에서 음전되었는데, 생명표로 다시 분석한 결과 누적 음전율은 5세까지 4%, 10세까지는 9%, 15세까지 15%, 19세까지는 32%에서 음전 되는 것으로 분석되었다. HBsAg은 214례 중 3례(1.4%)에서만 음전되었는데, 대부분 환자에서는 HBeAg과 HBVDNA가 음전되어도 HBsAg은 계속 양성인 상태를 유지하였다. 생명표로 다시 분석한 결과 누적 HBsAg의 자연 음전율은 3세에 1%, 5세부터는 1.5%로 최고조를 보여 대부분의 소아에서 B형 간염의 완전 치유는 드물고 대부분 만성 건강 보인자로 지속됨을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서 진단

당시의 연령에 따른 HBeAg, HBVDNA, HBsAg의 음전율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, 혈청 ALT치가 정상보다 3배 이상 증가했던 군에서 정상 혈청 ALT치를 유지했던 군에 비해 HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전율이 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 진단 당시 혈청 HBVDNA치가 1,000 pg/dL 미만인 군에서 1,001-2,000 pg/dL 군과 2,000 pg/dL 이상인 군들보다 HBeAg과 HBVDNA의 음전율이 통계학적으로 유의하게 높았다. HBsAg은 1,000 pg/dL 미만인 군에서 음전율이 더 높았으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. Cox 모델로 각 인자들이 B형 간염 표지자들의 혈청변화에 미치는 영향의 정도를 통계 분석한 결과, 혈청 ALT치가 높을수록 HBeAg과 HBVDNA의 음전에 통계학적으로 가장 유의하게 영향을 주는 것으로 분석되었다. 또한 혈청 HBVDNA치는 낮을수록 HBeAg의 음전에 통계학적으로 의미 있게 영향을 주었으나, HBVDNA의 음전에는 별 영향을 주지 못하였다. 진단 당시의 연령이 높을수록 HBeAg과 HBVDNA의 음전율이 통계학적으로 유의하게 높은 것으로 분석되었다. 환자들의 성별은 음전의 여부와 유의한 상관관계가 없었다. 문헌에서도 환자의 연령이 많을 수록, 모체의 B형간염 병력이 없을 수록, 혈청 HBVDNA치가 낮고 혈청 ALT치가 상승할 수록 HBeAg의 자연 음전율이 높다고 하였으며, 특히 혈청 ALT치의 상승이 나타난 후 1년 이내에 40%에서 음전이 일어난다고 보고하였다^{12, 20, 28}. 그러나 HBeAg이 음전된 후 혈청 ALT치가 정상을 유지하더라도 HBVDNA는 계속 검출될 수 있는데, Chang¹²은 HBeAg이 음전된 환자의 1%에서, Lee 등²⁸은 33%에서, Hsu 등¹⁹은 24%에서 혈청 HBVDNA가 지속적으로 양성이었다고 보고하였다. HBeAg의 음전된 후 HBVDNA가 지속적으로 검출되는 원인은 바이러스의 precore 부위의 정지유전자(stop codon)에 변이를 일으켜 HBeAg이 형성하지 못하고 증식이 계속되기 때문인 것으로 알려져 왔고, 이러한 경우 간기능과 간 조직학적 소견이 계속 악화되어 만성 활동성 간염과 간경변증으로 이행할 위험이 높다고 한다¹⁹. Kim 등³³은 만성 B형 간염으로 진단받은 소아 46례 중 26.1%에서 precore 부위의 변이가 발견되었다고 보고한 바 있다. 대만의 Chang 등³⁴은 80례의 B형간염 보인자 중 HBeAg이 음전된 환자의 39%에서 precore 부위의 정지 유전자에 변이가 발견되었고, 이러한 변이는 수직 감염 환자에서 발생 빈도가 오히려 더 낮다고 하였다. 수직 감염으로 추정된 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 HBeAg이 음전된 후 HBVDNA의 변이 여부에 대한 유전자 검사는 시행하지 않았으나, HBeAg이 음전된 41례 중 7례(17%)에서 혈청 HBVDNA가 계속 양성으로 검출되었고, 이중 4례에서는 추적관찰 기간 동안 혈청 ALT치가 상승되어 있었다.

HBeAg이 음전 된 후 다시 양전된 환자는 41례 중 2례(4.8%)에서 관찰되었다. HBeAg이 음전 된 후 다시 양전되는 원인은 환자의 면역상태의 저하, 다른 바이러스의 재감염, 바이러스 유전자형의 변이 등 바이러스의 재활성화에 기인하는 것으로 생

각되며, 이러한 바이러스의 재활성화가 반복되면 간기능검사 소견과 조직학적 소견이 더욱 악화될 수 있어 예후가 불량한 것으로 알려져 있다^{1, 12, 19}. HBeAg의 역전(reversion)에 대해 Bortolotti 등¹⁸은 스페인과 이탈리아의 소아 환자에서 HBeAg이 음전된 환자의 3.2%에서, 대만의 Hsu 등¹⁹은 4.2%에서 HBeAg이 다시 양성으로 검출되었다고 하였다. Lok 등³⁰은 HBeAg의 역전을 34.8%까지 보고한 바 있다. 그러나 소아에서는 HBeAg이 역전되는 빈도가 성인에 비해 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다^{16, 28, 31}.

결론적으로 본 연구 결과 B형 간염 바이러스의 주산기 감염이 많은 우리나라의 경우 HBeAg과 HBV DNA는 19세 즉 성인기에 도달하면 약 35%와 32%에서 자연 음전 될 것으로 생각되며, HBsAg의 자연 음전은 아주 드물어서 1.5%인 것으로 분석 되었다. HBeAg과 HBVDNA는 환자의 혈청 ALT치가 높을수록 혈청 HBVDNA치는 낮을수록 음전 될 가능성이 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 진단 당시의 연령이 높을수록 HBeAg과 HBVDNA의 음전의 가능성이 의미 있게 높은 것으로 분석되었다. 4.8%의 환자에서 HBeAg의 음전된 후 역전(reversion)이 일어났고, 17%의 환자에서 HBeAg은 음전, HBVDNA는 양성인 상태로 유지되었다. HBeAg과 HBVDNA의 음전 이후의 임상 경과에 대해서는 좀 더 장기적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : HBeAg과 HBVDNA의 음전 여부는 만성 B형 간염의 치유 효과 판정에 중요한 지표이다. 소아의 만성 B형 간염에서 HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전율은 인종과 지역별로 다양하게 보고되고 있으나, 우리나라에서의 연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 만성 B형 간염 환자를 장기간 추적 관찰하여 이들의 임상 경과와 HBsAg, HBeAg 및 HBVDNA의 자연 음전율에 대하여 알아보려 하였다.

방법 : 1982년 5월부터 2003년 2월까지 약 21년간 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에 내원하여 HBsAg, HBeAg, HBVDNA가 6개월 이상 양성이었던 260례의 환자 중 B형 간염의 가족력이 있는 214례를 수직감염된 환자로 생각하고 이들을 대상으로 조사 분석하였다. 환자들의 HBsAg, HBeAg, HBVDNA, AST/ALT 등을 6개월 간격으로 검사하였고, 이들의 임상 양상과 HBsAg, HBeAg 및 HBVDNA의 자연 음전율 및 이에 영향을 주는 인자들을 생명분석표, Cox proportional hazard model 등의 통계법을 이용하여 조사 분석하였다.

결과 : 진단 당시 환자들의 평균 연령은 7.4 ± 4.5 세였으며, HBVDNA의 평균값은 $1,755 \pm 1,415$ pg/dL였고, ALT의 최고값의 평균은 97 ± 163 IU/L였다. 모든 환자에서 B형 간염의 가족력이 있었다. 41례(19.2%)의 환자에서 추적 관찰하는 동안 HBeAg이 음전 되었고, 34례(15.9%)에서 HBVDNA가 음전 되

었으며, 3례(1.4%)에서 HBsAg이 음전 되었다. 환아들의 B형 간염 표지자들의 음전율은 혈청 ALT치가 정상 3배 이상 증가한 군에서 HBeAg과 HBVDNA의 음전율이 통계학적으로 의미 있게 높았으며($P<0.001$), HBVDNA치가 1,000 pg/dL 미만으로 낮은 군에서 HBeAg과 HBVDNA의 음전율이 의미 있게 높았다($P<0.001$). 생명분석표로 분석한 결과 HBeAg은 10세까지 11%, 19세까지 35%가 음전 되며, HBVDNA는 10세까지 9%, 19세까지 32%에서 음전 되고, HBsAg은 5세에 최고조를 이루어 그 이후 19세까지 1.5%만이 음전 되는 것으로 분석되었다. Cox 모델로 분석한 결과 시간 경과에 따른 HBeAg과 HBVDNA의 음전율은 연령, 혈청 ALT치 및 혈청 HBVDNA치가 통계학적으로 유의하게 영향을 주는 것으로 조사되었다($P<0.001$).

결론 : 수직 감염된 만성 B형 간염 환아에서 HBeAg은 10세까지 11%, 19세까지 35%가 음전 되고, HBVDNA는 10세까지 9%, 19세까지 32%, HBsAg은 19세까지 1.5%만이 음전 되는 것으로 분석되었다. HBeAg과 HBVDNA의 자연 음전율은 혈청 ALT치와 HBVDNA치가 영향을 주며, HBVDNA가 낮을수록, ALT의 값이 높을수록 자연 음전의 가능성이 높은 것으로 조사되었다.

References

- 1) Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet* 2002;2:395-403.
- 2) Maddry WC. Hepatitis B. An important public health issue. *Clin Lab* 2001;47:51-5.
- 3) Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B antigenemia at birth: A long-term follow-up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.
- 4) Choi HJ, Kim YS, Park KS, Lee SI, Moon YM, Kang JK, et al. Clinical study on distribution of hepatitis B virus markers in Korean population. *Korean J Gastroenterol* 1983; 15:163-71.
- 5) Kim CY, Lee HS, Yim KW. HBsAg+ and HBsAg- chronic active hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Korea: prevalence and difference in age distribution. *Seoul J Med* 1992;33:127-31.
- 6) Joo KR, Bang SJ, Song BC, Youn KH, Joo YH, Yang SH, et al. Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s: Survey data of 70,347 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:642-52.
- 7) 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.
- 8) Kim HS, Choi SK, Kim JH, Cho D, Suh SP, Kim SJ. A study of ten-year follow-up for immune responses of plasma derived HB vaccine(Hepavax-B[®]). *Korean J Med* 1997; 52:48-57.
- 9) Jeong IS, Chung KS. The Therapeutic Effect of interferon-alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:955-64.
- 10) Jun GH, Kim JJ, Shin DH. A survey of HBs antigenemia among healthy primary and Middle School Children, pregnant women in Kyung Pook Province. *J Korean Pediatr Soc* 1983;26:1118-25.
- 11) Mc Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- 12) Chang MH. Natural history of hepatitis B infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(suppl):E11-E19.
- 13) Giovanna F. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
- 14) Liaw YF. Management of chronic hepatitis B-treatment of chronic hepatitis B virus infection: when, who, what for and how. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(suppl):E31-3.
- 15) William ML. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 1997;337:1733-45.
- 16) Lok ASF, Lai CA. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.
- 17) Evans AA, Fine M, London WT. Spontaneous seroconversion in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: implications for interferon therapy. *J Infect Dis* 1997;176: 845-50.
- 18) Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.
- 19) 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.
- 20) Chang MH, Sung JL, Lee CY, Chen CJ, Chen JS, Hsu HY, et al. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989; 115:385-90.
- 21) Yoon JH, Rhee PL, Lee HS, Kim CY. Spontaneous HBeAg clearance rate and its affecting factors in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1992; 24:1313-9.
- 22) Lee SK, Chung KS. A case of primary hepatocellular carcinoma following vertical transmission of hepatitis B virus in a child. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:1573-80.
- 23) Hsu HY, Chang MH, Hsieh KH, Lee CY, Lin HH, Hwang LH, et al. Cellular immune response to hepatitis B core antigen in maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:770-6.
- 24) Marx G, Martin SR, Chicoine JF, Alvarez F. Long-term follow up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis* 2002;186:295-301.
- 25) Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:39-46.
- 26) Rehmann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003;23:21-37.
- 27) 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.
- 28) Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ,

- et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and amino-transferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-62.
- 29) Chang MH, Hsu HC, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before three years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
- 30) Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
- 31) Bortolotti F, Cadrobbi M, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquired hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99:805-10.
- 32) Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B. *Lancet* 2001;1:232-41.
- 33) Kim JK, Park YH, Chung WY, Kim CH. Mutations in hepatitis B virus precore and core promotor in children with chronic hepatitis B infection - comparison between vertical and non-vertical transmission. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:779-91.
- 34) 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;28:915-22.
-