

# B형 바이러스성 만성 활동성 간염 환자에서 스테로이드 이탈요법 및 알파 인터페론 투여에 의한 면역상태의 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실

이관식 · 한광협 · 정준표 · 전재윤 · 이상인  
문영명 · 강진경 · 박인서 · 최홍재

미생물학교실

신전수 · 최인홍 · 김세종

## 서 론

B형 바이러스성 만성 활동성 간염은 B형 바이러스의 증식에 따른 숙주의 체액성 및 세포성 면역반응에 의해 간염의 정도가 심해질 수 있고 간경변 및 간암등의 질환으로 진행할 수 있으므로 이 질환의 면역상태 및 치료에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

아직은 B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 체액성 및 세포성 면역상태에 대한 정설이 없는데, 이는 면역상태의 개인차가 심하고 각 개인에 있어서도 질환의 진행경과에 따라 면역상태가 변화하여 일정한 양상을 나타내지 않기 때문이라고 생각된다. 일반적으로 억제 및 세포독성 T림프구수에 대한 보조 T림프구수의 비율이 감소되어 있고<sup>1,2)</sup>, 억제 T림프구의 기능은 감소<sup>3,4)</sup> 또는 정상<sup>5)</sup>인 것으로 알려져 있다.

B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 간세포 손상은 B형 간염 바이러스 자체에 의해서가 아니라 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 면역반응에 의해서 이루어지고<sup>6~8)</sup> 이 면역반응에는 T림프구, 항체의존성 살해세포, 항체의존성 보체, 대식세포 및 면역복합체등이 작용하며<sup>6)</sup> 특히 세포독성 T림프구에 의해 간세포가 파괴되는 것으로 알려져 있다.<sup>9~11)</sup>

이러한 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 면역반응

이 B형 바이러스성 만성 활동성 간염의 진행에 중요한 역할을 하므로 면역에 관련된 치료가 시도되고 있다. 현재까지 사용되고 있는 치료제로는 면역억제제, 면역항진제 및 항바이러스제등이 있고 이에 대한 많은 임상보고가 있으나<sup>12~16)</sup> 아직은 만족할 만한 치료효과를 얻지 못하고 있다. 항바이러스제는 여러가지가 사용되어 왔으나<sup>17,18)</sup> 근래 인터페론, 특히 알파 인터페론이 가장 보편적으로 사용되고 있다. 알파 인터페론의 치료효과는 보고자에 따라 다르나 HBeAg음전율이 30~40%로<sup>15,19,20)</sup> 아직은 만족할 만한 상태가 아니고 국내에서도 유사한 치료결과가 보고되고 있다.<sup>21~23)</sup>

치료효과를 높이기 위해 여러가지 병합투여가 시도되고 있는데<sup>24~26)</sup> 근래 스테로이드를 단기간 투여하고, 휴약기간을 둔 후 알파 인터페론을 투여함으로써 알파 인터페론 단독투여보다 더 나은 치료효과를 얻었다는 보고가 있다.<sup>27~29)</sup> B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 스테로이드를 단기간 투여하고 중단하면 면역반응이 유발되어 B형 간염 바이러스가 감염되어 있는 간세포가 파괴되고 결국 B형 간염 바이러스가 감소하는데 이 시기에 알파 인터페론을 투여하여 항바이러스 작용의 상승효과를 기대할 수 있다. 스테로이드 투여 중단후 면역반응이 유발되리라는 것은 예상할 수 있으나 어떠한 면역기전으로 이루어지는 지에 대해서는 아직 확실히 밝혀지지 않고 있다. 스테로이드 투여로 보조 및 억제 T림프구의 기능이 감소하고 B림프구의 기능은 증가하며, 스테로이드 투여중단후에는 억제 T림프구의 기능이 증가하고<sup>30)</sup> 면역 글로불린 형성도 증가

접 수 : 1994년 5월 9일  
통 과 : 1994년 12월 27일

한다는 보고가 있다<sup>31)</sup>.

이에 연구자는 B형 바이러스성 만성 활동성 간염 환자를 대상으로 스테로이드를 단기간 투여하고, 휴약 기간을 둔 후 알파 인터페론을 투여하였으며 이 기간 동안에 스테로이드 투여에 의한 면역상태의 변화, 스테로이드 투여종료후 유발되는 면역상태의 변화 및 알파 인터페론 투여에 의한 면역상태의 변화등을 관찰함으로써 이러한 투여방법의 면역학적 치료기전을 알고자 연구를 진행하였다.

면역상태는 간세포 파괴의 정도를 나타내는 혈청 alanine aminotransferase(ALT)치, 혈청 B형 간염 바이러스 DNA(HBV DNA)치 및 염증반응 정도와 T림프구의 활성화를 간접적으로 나타내는 혈청 soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R)치를 측정하였고, 분리된 단핵구를 이용하여 T림프구의 세포 표면표지자중 T림프구의 활성화를 나타내는 interleukin 2 receptor(IL-2R) 양성인 T림프구의 전체 T림프구에 대한 백분율, 세포독성 T림프구의 초기 발현상태를 나타내는 T lineage specific activation antigen 1(TLISA1)양성인 T림프구의 전체 T림프구에 대한 백분율 및 억제 및 세포독성 T림프구수에 대한 보조 T림프구수의 비율등을 측정하여 관찰하였다. 또한 억제 T림프구의 기능은 면양 적혈구의 용혈로 인한 plaque의 형성정도를 이용하여 측정하였다. 즉 간세포파괴에 주로 작용하는 세포성 면역중 T림프구에 대한 여러 검사를 시행하였고, 이러한 면역반응의 결과인 혈청 HBV DNA치와 혈청 ALT치를 측정하여 상관관계를 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스 병원에 내원하여 간조직 검사상 B형 바이러스성 만성 활동성 간염으로 확진된 환자중 간경변증이나 다른 감염질환, 신장기능 저하 또는 최근 6개월내에 면역억제제나 항바이러스제를 투여한 과거력이 없고 HBeAg양성인 11예를 대상으로 하였다. 그중 남자는 8예, 여자 3예였으며 평균 연령은 33.2세(19세~43세)였다. 연구기간중 스테로이드와 알파 인터페론 이외의 약물은 투여하지 않았고 다른 감염이 동반된 예는 없었다.

### 2. 방 법

#### 1) 약물투여 및 채혈시기

프레드니솔론은 총 6주간에 걸쳐 1일 용량을 처음 2주간은 60mg, 다음 2주간은 40mg, 그 다음 2주간은 20mg을 매일 경구투여하고 4주간 휴약기간을 둔 후 알파 인터페론(Alpha-Feron, 제일제당; rIFN $\alpha$  2a)을 투여하였다. 알파 인터페론은 시작 3일간은 1일 용량 100만, 200만, 300만 단위씩을 근무하였고 4일부터 10일까지는 매일 600만 단위를, 그 이후 15주간은 1회 600만 단위씩을 1주에 3회 근무하였다.

채혈시기는 프레드니솔론 투여전(시기 1), 투여종료시(시기 2), 투여종료후 2주(시기 3)와 4주(시기 4, 알파 인터페론 투여시작일과 일치), 알파 인터페론 투여시작후 2주(시기 5)와 4주(시기 6)로 총 6회였다. 각 시기마다 혈청 검사를 시행하였고, 혈청은 실험전까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였으며 해파린 처리된 말초혈액 30ml로 면역 검사를 시행하였다.

#### 2) 혈청 HBV DNA측정

혈청 HBV DNA는 radiological molecular hybridization test kit(Abbott Lab., North Chicago, IL, U. S. A.)를 이용하여 측정하였다. 혈청 100 $\mu\text{l}$ 를 sodium chloride buffer 100 $\mu\text{l}$ 와 lyophilized proteinase 10 $\mu\text{l}$ 에 잘 섞은 후 실온에서 60분간 처리하였다. 그후 sodium hydroxide solution 20 $\mu\text{l}$ 를 첨가하고 실온에서 30분간 방치한 후  $^{125}\text{I}$ -labeled nucleic acid probe 70 $\mu\text{l}$ 를 첨가하고  $65^{\circ}\text{C}$ 에서 18시간 배양하였다. 배양한 300 $\mu\text{l}$ 의 시료를 준비해 놓은 column에 넣고 TRIS buffer 1400 $\mu\text{l}$ 를 첨가하여 column을 통과시킨 후 시험관에 받았다. 시험관내의  $^{125}\text{I}$ -labeled nucleic acid probe와 결합한 HBV DNA를 gamma counter(Beckman Ins., Fullerton, CA, U. S. A.)로 측정하였다.

#### 3) 혈청 sIL-2R측정

혈청 sIL-2R는 ELISA kit(T cell Diagnostic Inc., Cambridge, MA, U. S. A.)를 이용하여 측정하였다. 혈청 50 $\mu\text{l}$ 와 horse radish peroxidase가 붙어 있는 anti-IL-2R antibody 100 $\mu\text{l}$ 를 IL-2R에 대한 단세포군 항체가 붙어 있는 96well plate에 넣고 실온에서 3시간동안 약 150-rpm의 속도로 흔들어서 반응시켰다. 그후 각 well을 phosphate buffered saline(PBS)으

로 세척한 후 발색기질을 넣어 실온에서 30분간 반응시키고 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 첨가한 후 490nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 혈청 sIL-2R의 농도는 이미 알고 있는 표준 sIL-2R를 위와 동시에 실시하여 일차원 그래프를 얻고 방정식을 구한 후, 이에 측정된 흡광도를 대입하여 얻었다.

#### 4) 단핵구의 분리

헤파린(20U/ml)처리된 말초혈액을 시험관내에서 동량의 RPMI 1640배지(penicillin 100U/ml, streptomycin 100µg/ml, L-glutamine 2mM 함유)에 섞고 Ficoll-Hypaque(density=1.077g/ml, Pharmacia, Piscataway, NJ, U. S. A.)용액위에 섞이지 않도록 올려놓은 후 30분간 원심분리(400×g)하여 단핵구를 얻었다. 분리된 단핵구는 RPMI 1640배지로 3회 세척한 후 일부는 세포 표면표지자 분석에 이용하였고 나머지는 억제 T림프구 활성도 측정에 이용하였다.

#### 5) 세포 표면 표지자 분석

분리된 단핵구를 직접 면역형광법을 이용하여 T림프구, CD4<sup>+</sup>T림프구, CD8<sup>+</sup>T림프구 및 IL-2R림프구와 TLI<sub>SA1</sub><sup>+</sup>T림프구에 대한 세포 표면 표지자 분석을 하였다.

분리된 단핵구를 PBS에 5-10×10<sup>5</sup>/50µl의 농도로 부유시키고 단세포군 항체인 anti-CD3/CD19(anti-Leu 4-FITC anti-Leu 12-PE, Becton Dickinson, Mountainview, CA, U. S. A.)와 anti-CD 4/CD8(anti-Leu 3a-FITC anti-Leu 2a-PE, Becton Dickinson, Mountainview, CA, U.S.A.)를 각각 10µl씩, anti-IL-2R(T Cell Science, Cambridge, MA, U.S. A.)와 anti-TLI<sub>SA1</sub>(T Cell Science, Cambridge, MA, U.S.A.)를 각각 5µl씩 혼합한 후 4°C에서 30분간 반응시켰다. 반응시킨 후 PBS로 2회 세척하고 PBS 1ml에 부유시켜 fluorescence activated cell sorter(FACStar, Becton Dickinson, Mountainview, CA, U.S.A.)로 시료당 10,000개의 세포를 분석하였다.

#### 6) 억제 T림프구 활성도 측정

분리된 단핵구를 10% (vol/vol)우태아 혈청이 함유된 RPMI 1640배지에서 3.0×10<sup>6</sup>세포/ml의 농도로 조정하고 24well세포 배양판(Corning, Corning, NY, U.S.A.)에 넣고 concanavalin A(ConA; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)20µg/ml을 첨

가하여 36시간 배양하였다. 배양후 ConA를 제거하기 위하여 0.2M α-methyl-D-mannoside(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)가 함유된 RPMI 1640배지로 2-3회 세척한 후 다시 RPMI 1640배지로 1-2회 세척하였다. 세척후 20% (vol/vol)우태아 혈청과 pokeweed mitogen(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)20µg/ml이 함유된 RPMI 1640배지에 ConA자극군과 ConA비자극군 림프구를 같은 수로 섞어 1×10<sup>6</sup>세포/ml의 농도로 조정하고 5% CO<sub>2</sub>, 37°C항온 함습기에 7일간 배양하였다. 배양한 림프구를 RPMI 1640배지로 세척하고 1×10<sup>6</sup>세포/ml의 농도로 조정하였다. 림프구 부유액 100µl와 staphylococcal protein A(Pharmacia, Piscataway, NJ, U.S.A.)를 붙인 면양 적혈구 50µl와 46°C항온 수저에 있던 0.5% (wt/vol) agarose 0.5ml를 잘 섞은 후 이미 기저 한천층이 있는 60mm Petri-dish(Corning, Corning, NY, U.S.A.)에 부어 실온에서 응고시켰다. 이 Petri-dish는 5% CO<sub>2</sub>, 37°C항온 함습기에 4시간 배양한 후 1:200으로 희석한 rabbit anti-human IgG, A, M(Dakopatts, Glostrup, Denmark) 1ml를 넣고 1시간 더 배양하였다. 이후 상층액은 버리고 Kolmer생리 식염수로 희석한 guinea pig 혈청 1ml를 첨가하여 37°C에서 반응시키고 B림프구 주위에 용혈대를 형성한 plaque수를 세어 억제 T림프구의 활성도를 측정하였다. 즉 억제 T림프구의 활성도가 증가하면 B림프구의 면역 글로불린 형성이 억제되어 anti-human IgG, A, M과의 결합이 감소하므로 면양 적혈구의 용혈로 형성된 plaque수가 감소하게 된다.

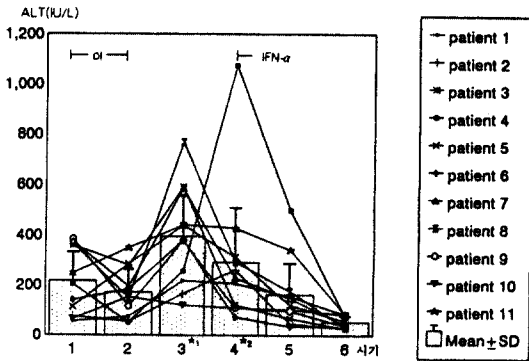
#### 7) 통계처리

면역지표 평균치의 각 시기간의 비교는 비모수 통계 분석중 Wilcoxon signed rank test를 이용하였고 면역지표간의 상관관계는 linear regression과 t test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 혈청 ALT

대상환자 11예의 혈청 ALT평균치를 시기별로 비교한 결과 프레드니솔론 투여전과 투여종료시(각각 217.46±135.15IU/L, 172.27±99.48IU/L)에 비해 투여종료후 2주(395.55±199.62IU/L)에 유의있게

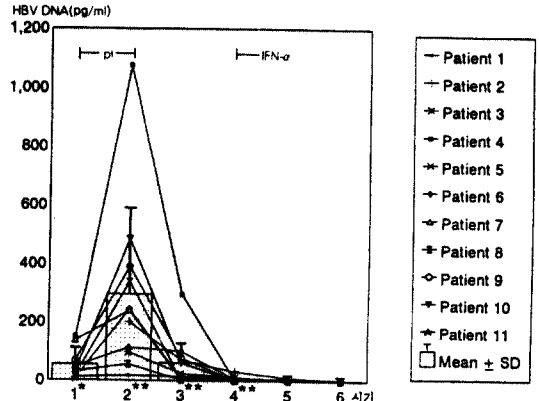


**Fig. 1.** The change of serum ALT levels in patients with CAHB according to the administration of prednisolone(pl) and IFN- $\alpha$ . Stage 1; before pl administration, Stage 2; at the end of pl administration Stage 3; at the 2 weeks after the end of pl administration, Stage 4; at the 4 weeks after the end of pl administration(the start of IFN- $\alpha$ ) Stage 5; at the 2 weeks after the start of IFN- $\alpha$ , Stage 6; at the 4 weeks after the start of IFN- $\alpha$   
\*1p<0.05 vs 1, 2, 5, 6 \*2p<0.005 vs 5, 6

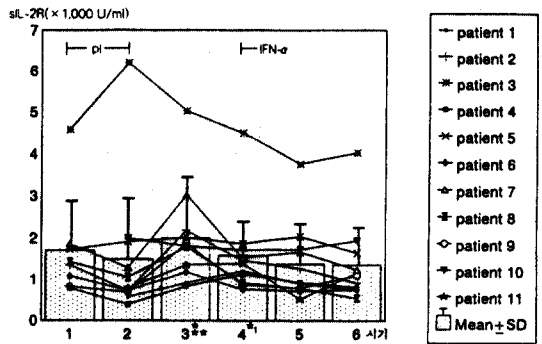
높았고(각각 p<0.005, p<0.005), 프레드니솔론 투여종료후 2주에 비해 알파 인터페론 투여시작후 2주와 4주(각각 163.09±138.59IU/L, 53.73±24.66IU/L)에 유의있게 낮았으며(각각 p<0.005, p<0.005) 프레드니솔론 투여종료후 4주(293.01±280.63IU/L)에 비해서도 알파 인터페론 투여시작후 2주와 4주에 유의있게 낮았다(각각 p<0.005, p<0.005)(Fig. 1).

## 2. 혈청 HBV DNA

대상환자 11명의 혈청 HBV DNA 평균치를 시기별로 비교한 결과 프레드니솔론 투여전(54.90±36.89pg/ml)에 비해 투여종료시(296.62±286.44pg/ml)에 유의있게 높았고(p<0.01) 투여종료후 4주, 알파 인터페론 투여시작후 2주와 4주(각각 6.72±5.18pg/ml, 2.01±1.24pg/ml, 1.48±1.23pg/ml)에 유의있게 낮았다(각각 p<0.01, p<0.01, p<0.01). 프레드니솔론 투여종료시에 비해 그 이후시기는 유의있게 낮았고(p<0.005)프레드니솔론 투여종료후 4주에 비해 알파 인터페론 투여시작후 2주와 4주에도 유의있게 낮았다(p<0.005)(Fig. 2).



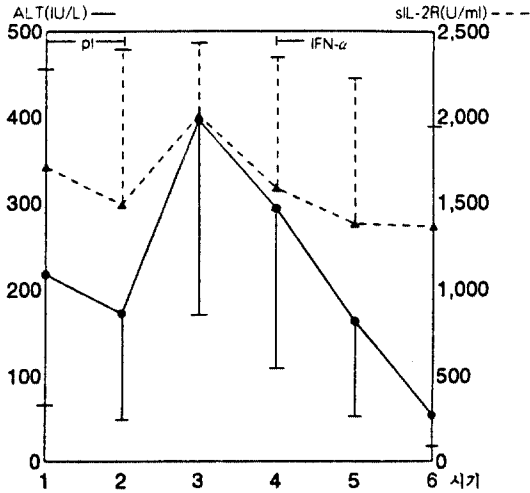
**Fig. 2.** The change of serum HBV DNA levels in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ . \*p<0.01 vs 2, 4, 5, 6 \*\*p<0.005 2 vs 3, 4, 5, 6; 3 vs 4, 5, 6; 4 vs 5, 6



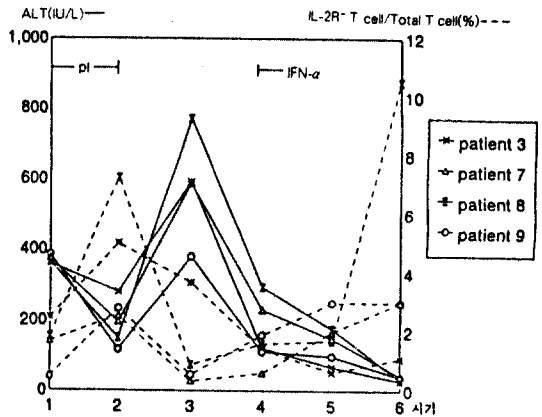
**Fig. 3.** The change of serum sIL-2R levels in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ . \*p<0.05 vs 1, 2, 4, 5, \*\*p<0.01 vs 6, \*1p<0.05 vs 6

## 3. 혈청 sIL-2R

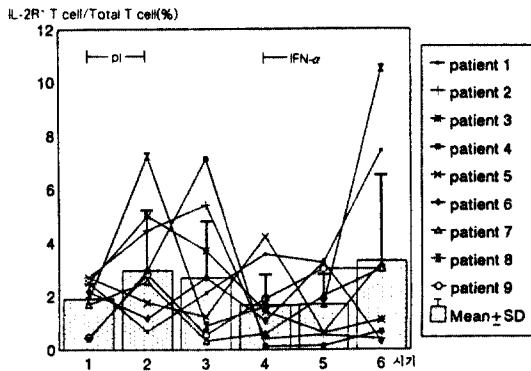
대상환자 11명의 혈청 sIL-2R 평균치를 시기별로 비교한 결과 프레드니솔론 투여전과 투여종료시(각각 1706.78±1224.64U/, 1488.55±1048.84U/ml)에 비해 투여종료후 2주(2005.16±1183.21U/ml)에 유의있게 높았고(각각 p<0.05, p<0.05) 프레드니솔론 투여종료후 2주에 비해 투여종료후 4주, 알파 인터페론 투여시작후 2주와 4주(각각 1582.88±1030.04U/ml, 1377.05±928.24U/ml, 1360.04±976.69U/ml)



**Fig. 4.** The change of mean serum ALT and sIL-2R levels in patients with CAHB according to the administration of prednisolone(pl) and IFN- $\alpha$  (statistically significant correlation was observed between the change of mean serum ALT and sIL-2R levels at stage 4 and 5).



**Fig. 6.** The change of serum ALT levels and IL-2R<sup>+</sup> T cell/Total T cell(%) in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .

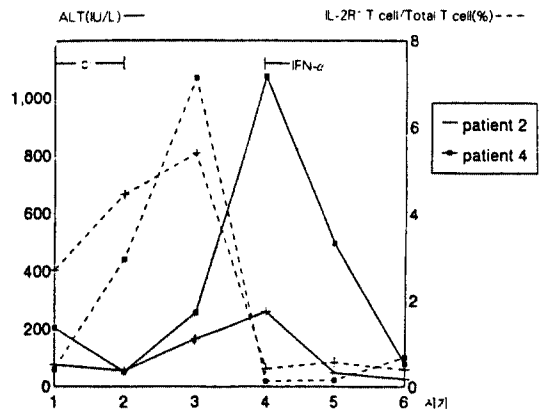


**Fig. 5.** The change of IL-2R<sup>+</sup> T cell/Total T cell(%) in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .

에 유의있게 낮았으며(각각  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 프레드니솔론 투여종료후 4주에 비해 알파 인터페론 투여시작후 4주에 유의있게 낮았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 3). 이와같은 변화양상은 혈청 ALT 평균치의 변화양상과 유사하였다(Fig. 4).

#### 4. IL-2R<sup>+</sup> T Cell/Total T Cell(%)

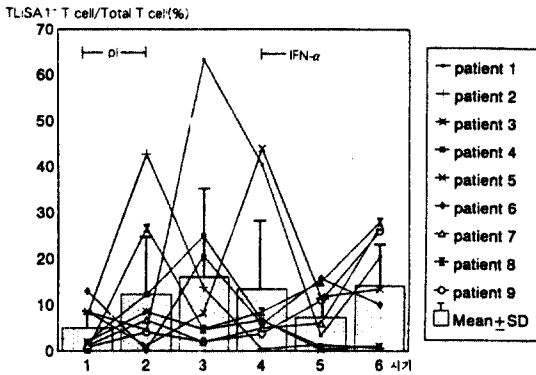
대상환자 11예중 9예의 IL-2R<sup>+</sup> T cell/Total T cell



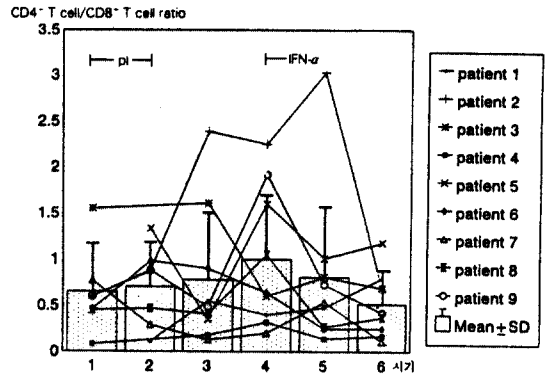
**Fig. 7.** The change of serum ALT levels and IL-2R<sup>+</sup> T cell/Total T cell(%) in two patients, who showed close correlation between two parameters, with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$  (patient 2, 4).

(%) 평균치를 시기별로 비교한 결과 유의있는 차이가 없었으나 프레드니솔론 투여종료시, 투여종료후 2주 및 알파 인터페론 투여시작후 4주에 높은 경향을 보였다(Fig. 5).

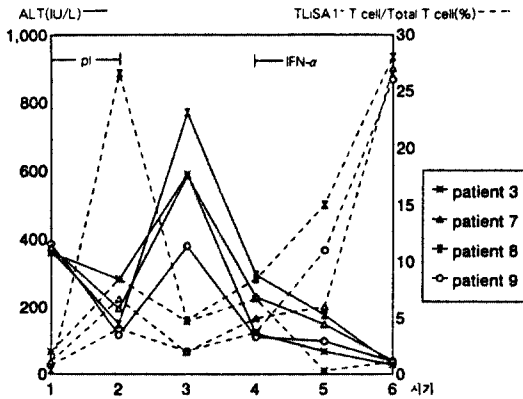
혈청 ALT치와의 상관관계를 조사한 결과 4예에서 프레드니솔론 투여종료시 IL-2R<sup>+</sup> T cell/Total T cell (%)이 증가하여 투여종료후 2주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였고(Fig. 6), 다른 2예에서 프레드니솔



**Fig. 8.** The change of TLI SA1<sup>+</sup> T cell/ Total T cell (%) in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .



**Fig. 10.** The change of CD4<sup>+</sup> T cell/CD8<sup>+</sup> T cell in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .

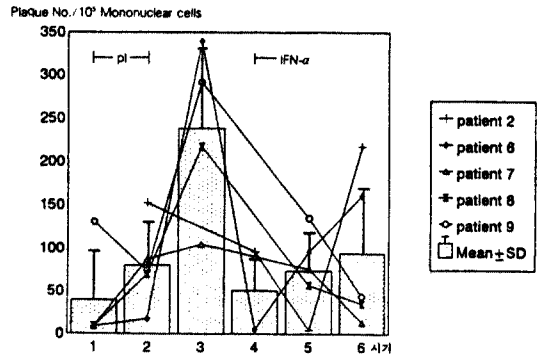


**Fig. 9.** The change of serum ALT levels and TLI SA1<sup>+</sup> T cell/Total T cell (%) in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ . Serum ALT elevation was followed after elevation of TLI SA1<sup>+</sup> T cell/Total T cell (%).

론 투여종료후 2주에 IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%) 이 증가하고 투여종료후 4주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였다(Fig. 7). 나머지 3예에서는 일정한 상관관계가 없었으나 즉 9예중 6예(66.7%)에서 IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%)이 증가한 후 혈청 ALT치가 최대로 증가하였다.

### 5. TLI SA1<sup>+</sup> T Cell/Total T Cell (%)

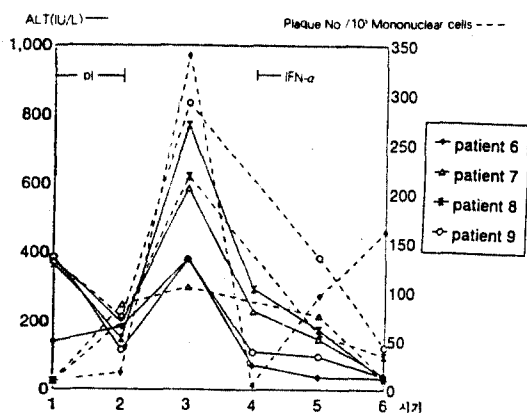
대상환자 11예중 9예의 TLI SA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%) 평균치를 시기별로 비교한 결과 유의 있는 차이가 없었으나 프레드니솔론 투여종료시, 투여종료후



**Fig. 11.** The change of suppressor T cell activity in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .

2주와 4주 및 알파 인터페론 투여시작후 4주에 높은 경향을 보였다(Fig. 8).

혈청 ALT치와의 상관관계를 조사한 결과 4예에서 프레드니솔론 투여종료시 TLI SA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%)이 증가하고 투여종료후 2주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였고(Fig. 9), 다른 1예에서 프레드니솔론 투여종료시 TLI SA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%)이 증가하고 투여종료후 4주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였으며, 다른 1예에서 프레드니솔론 투여종료후 2주에 TLI SA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%)이 증가하고 투여종료후 4주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였다. 나머지 3예에서는 일정한 상관관계가 없었다. 즉 9예중 6예(66.7%)에서 TLI SA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell (%)이 증가한 후 혈청 ALT치가 최대로 증가하였으며 통



**Fig. 12.** The change of serum ALT levels and suppressor T cell activity in patients with CAHB according to the administration of prednisolone and IFN- $\alpha$ .

계적인 의의가 있었다.

### 6. CD4<sup>+</sup> T Cell/CD8<sup>+</sup> T Cell 비율

대상환자 11예중 9예의 CD4<sup>+</sup>T cell/CD8<sup>+</sup>T cell 비율의 평균치를 시기별로 비교한 결과 유의있는 차이가 없었으나 프레드니솔론 투여종료후 증가하는 경향을 보이고 알파 인터페론 투여시작후 감소하는 경향을 보였다(Fig. 10).

### 7. 억제 T림프구 활성도 측정

대상환자 11예중 5예의 억제 T림프구 활성도를 시기별로 비교한 결과 유의있는 차이가 없었으나 프레드니솔론 투여종료시 억제 T림프구의 활성도가 감소하는 경향을 보였고 투여종료후 2주에 최대도 감소하였다(Fig. 11).

혈청 ALT치와의 상관관계를 조사한 결과 5예중 4예(80.0%)에서 프레드니솔론 투여종료후 2주에 억제 T림프구의 활성도가 가장 감소하고 혈청 ALT치가 최대도 증가하는 경향을 보였다(Fig. 12).

## 고 안

B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 간세포 파괴는 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 면역반응에 의해서 이루어지고 이로 인해 B형 바이러스성 만성 활동성 간염의 병변이 진행되므로 치료제로서 항바이러스제

뿐만아니라 면역요법이 임상에 응용되고 있다. 항바이러스제중 인터페론이 가장 보편적으로 사용되고 있으나 단독투여로는 치료효과가 만족스럽지 못하여 다른 항바이러스제 또는 스테로이드 이탈요법등과의 병합투여가 시도되고 있다.

스테로이드는 림프구를 말초혈액으로부터 비장, 림프절 및 골수등으로 이동시켜 말초혈액의 림프구수를 감소시키고<sup>32)</sup> 항원에 대한 반응의 감소<sup>33)</sup>, 림프구의 증식억제<sup>34)</sup> 및 세포독성 T림프구에 대한 표적세포의 보호작용<sup>32)</sup>등이 있다.

B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 스테로이드를 투여하면 면역억제 기능에 의해 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 면역반응이 감소하고 세포독성 T림프구에 대한 간세포 보호작용으로 인해 간세포 파괴는 감소하게 된다. 그러나 장기간 사용을 하면 간세포 파괴는 감소될 수 있으나 B형 간염 바이러스가 증식하게 되어 결국은 간염이 악화되고 간경변 및 간암의 발생율을 높일 수 있으며 이와 아울러 당뇨 또는 감염등의 합병증이 생길 수 있어서<sup>12)</sup> 근래에는 장기간의 스테로이드 요법이 별로 이용되지 않고 있다. B형 바이러스성 만성 간염에서 스테로이드 이탈요법으로 치료 효과를 얻었다는 보고가 있는데<sup>13,35)</sup> 이는 스테로이드를 투여함으로써 B형 간염 바이러스가 증식하고, 스테로이드 투여중단후에 유발되는 면역반응에 의해 B형 간염 바이러스가 감염된 간세포가 파괴되면서 B형 간염 바이러스가 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>35)</sup>. 그렇지만 이러한 항바이러스 효과는 대개 일시적이어서 치료에 도움이 되지 못하고<sup>36)</sup>, 일부 B형 바이러스성 만성 간염에서나 특히 간경변이 동반된 예에서는 스테로이드 투여중단후 간세포 파괴가 과도하게 일어나서 간부전이 유발될 수 있으므로<sup>37)</sup> 스테로이드 이탈요법의 단독시행은 권장되고 있지 않다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 스테로이드 이탈요법으로 면역반응을 유발하여 B형 간염 바이러스를 감소시키고, 이 시기에 항바이러스제를 투여하여 상승효과를 얻고자 하는 시도가 있으며<sup>17,18)</sup> 항바이러스제중에서 알파 인터페론이 가장 보편적으로 사용되고 있다<sup>28,29,38)</sup>. 본 연구에서는 이러한 치료방법에 따른 면역기전을 규명하기 위하여 혈청 ALT치의 변화, 혈청 HBV DNA치의 변화 및 면역상태의 변화등을 측정하였다.

B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 스테로이드

를 투여하면 면역억제 기능으로 간세포 파괴가 감소되어 혈청 ALT치는 감소하고 혈청 HBV DNA치는 증가하며, 스테로이드 투여중단후에는 혈청 ALT치는 증가하고 혈청 HBV DNA치는 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>13, 24, 28, 29, 35)</sup>. 본 연구에서도 스테로이드 투여로 혈청 ALT치가 감소하였고 혈청 HBV DNA치는 의의있게 증가하였다. 이어서 스테로이드 투여종료후 2주에 혈청 ALT치가 의의있게 증가하고 혈청 HBV DNA치는 의의있게 감소하였으며 스테로이드 투여종료후 4주에는 혈청 HBV DNA치가 더욱 감소하여 치료전 혈청 HBV DNA치보다 의의있게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 IFN- $\alpha$  투여전에 스테로이드 중단에 의한 면역반동으로 충분한 항바이러스 효과를 얻었다고 생각되었다.

또한 이러한 현상은 B형 바이러스성 만성 간질환에서 HBeAg이 자연 음전되기 전이나<sup>36)</sup> 항암제 투여후에 혈청 ALT치가 증가하는 경우와 유사하다.

혈청 ALT치의 증가나 혈청 HBV DNA치의 감소는 간세포 파괴에 의해 이루어지는데, B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 간세포 파괴는 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 세포성 면역에 의해 주로 이루어지고 이중 간세포막 특이 항원에 대한 항체의존성 세포면역과<sup>39-41)</sup> 자연살해세포<sup>42)</sup>도 작용하지만 특히 세포독성 T림프구가 간세포 표면의 HBsAg<sup>9, 43)</sup>과 HBeAg<sup>11, 44)</sup> 및 HLA class I 표현<sup>10, 45)</sup>을 표적으로 하여 작용하는 것으로 알려져 있다.

T림프구는 바이러스등에 의해 자극을 받으면 interleukin(IL)등을 생성하여 세포독성 T림프구를 증식 및 분화시키는 작용을 하는데, 특히 IL-2가 중요하고<sup>46-48)</sup> IL-6 및 감마 인터페론도 관여하는 것으로 알려져 있다. IL-2생성이 증가하면 T림프구 표면에 IL-2R가 증가하게 된다. 세포독성 T림프구의 분화과정중 세포 표면에 TLI $\alpha$ 가 표현되는데 이에 대한 단세포군 항체를 투여하면 T림프구가 증식은 하나 세포독성 T림프구로 분화하지 않는 것을 관찰할 수 있고<sup>49, 50)</sup> TLI $\alpha$ 가 표현되는 T림프구는 세포독성 T림프구로 분화하는 과정을 의미하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 세포독성 T림프구의 분화와 관련이 있는 IL-2R<sup>+</sup>T림프구와 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구를 관찰하였는데 스테로이드 투여종료시에 IL-2R<sup>+</sup>T림프구 및 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구가 증가하는 경향을 보였으며, 이는 스테로

이드 투여종료시에 혈청 HBV DNA치가 의의있게 증가한 것으로 보아 B형 간염 바이러스의 증식이 T림프구를 자극한 결과라고 생각되었다.

IL-2R<sup>+</sup>T림프구 및 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구와 혈청 ALT치와의 상관관계를 보면 IL-2R<sup>+</sup>T림프구 및 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구가 증가한 후에 혈청 ALT치가 최대로 증가한 예가 각각 9예중 6예(66.7%)였고 특히 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구 증가에 따른 혈청 ALT치의 증가는 통계적인 의의가 있었다. 통계치치는 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)은 프레드니솔론 투여전치와 투여종료후 2주까지의 최대치간의 standard regression coefficient와 standard error(각각 0.40712, 0.3996)를 구하고, 혈청 ALT는 프레드니솔론 투여전치와 앞서 기술한 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)의 최대치 이후와 알파 인터페론 투여전까지의 혈청 ALT 최대치간의 standard regression coefficient와 standard error(각각 0.49824, 0.3277)를 구한 후 두 standard regression coefficient간의 t test를 시행하여 t값을 얻었다(t=0.5287). t분포표를 이용하여 자유도 16(두 실험의 대상환자수합 -2)에서 P값과 t값을 비교한 결과 P=0.1의 t=1.75에 비해 본 실험의 t값이 작으므로 두 standard regression coefficient간의 통계적인 차이는 없었다. 즉 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)의 증가의 기울기와 혈청 ALT치의 증가의 기울기간에 차이가 없으므로 상관관계가 있었다. 따라서 스테로이드 투여에 의한 B형 간염 바이러스의 증식으로 IL-2R<sup>+</sup>T림프구 및 TLI $\alpha$ <sup>+</sup>T림프구가 증가하고 세포독성 T림프구의 분화가 증가하며, 스테로이드 투여종료로 세포독성 T림프구에 대한 간세포 보호작용이 없어지기 때문에 세포독성 T림프구가 간세포를 파괴하고 혈청 ALT치가 증가하는 것으로 추정할 수 있다.

바이러스등의 자극으로 T림프구 표면에 증가한 IL-2R는 P70 IL-2R와 P55 IL-2R로 이루어지는데 이 IL-2R 복합체와 IL-2가 결합하여 T림프구가 증식 및 분화하는데 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 과정이 어느 정도 지속되면 P55 IL-2R가 T림프구의 표면에서 떨어져 나와 혈청내에서 검출될 수 있는데 이를 sIL-2R라고 하며<sup>51)</sup> T림프구가 활성화된 경우와 활발한 염증반응이 있을때에 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>51-53)</sup>. sIL-2R는 B형 바이러스성 만성 활동성 간



염에서 증가하거나<sup>54, 55)</sup> 정상인 것으로 알려져 있고<sup>56)</sup> 혈청 ALT치와 상관관계가 있다는 보고가 있다<sup>37)</sup>. 본 연구에서도 스테로이드 투여에 따른 혈청 ALT치의 변화와 sIL-2R치의 변화가 유사한 양상을 보여 간세포 파괴의 정도를 나타내는 면역지표중의 하나로 생각되었다. 특히 프레드니솔론 투여종료후 4주와 알파 인터페론 투여시작후 2주간의 변화양상을 비교해 보면 이 시기에 혈청 ALT평균치 변화의 기울기와 혈청 sIL-2R 평균치 변화의 기울기간에 차이가 없으므로 상관관계가 있었다.

이러한 세포성 면역반응을 억제하는 억제 T림프구는 B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 기능이 감소하거나<sup>1, 3, 4)</sup> 정상인 것으로<sup>5)</sup> 알려져 있다. 일반적으로 스테로이드를 투여하면 억제 T림프구는 보조 T림프구에 비해 더 예민하게 반응하여<sup>58)</sup> 기능이 감소하게 된다<sup>59)</sup>. B형 바이러스성 만성 간염에서 프레드니솔론 60mg투여시에는 보조 및 억제 T림프구의 기능이 모두 감소되나 30mg로 감량한 후에는 보조 T림프구의 기능은 어느 정도 회복한 반면에 억제 T림프구의 기능은 계속 억제되었다는 보고도 있다<sup>60)</sup>. 본 연구에서도 스테로이드 투여로 억제 T림프구의 기능이 감소하는 경향을 보였고 스테로이드 투여종료후 2주에 최대 감소하였으며 이 시기에 혈청 ALT치가 최대로 증가한 예가 5예중 4예(80.0%)였다. 즉 이 시기에 억제 T림프구의 기능 감소로 숙주의 면역반응이 증가하고 그 결과로 간세포 파괴가 증가하여 혈청 ALT치가 증가한 것으로 추정할 수 있다. 그러나 스테로이드 투여종료후에 오히려 억제 T림프구의 기능이 증가하였다는 보고도<sup>30)</sup> 있는데 이는 시기적으로 혈청 ALT치가 증가한 이후여서 간세포 파괴의 증가에 따른 숙주의 방어기전에 의한 것이 아닌가 추정하였다. 본 연구에서도 스테로이드 투여종료후 2주에 혈청 ALT치가 최대로 증가하였고 스테로이드 투여종료후 4주에는 감소하였던 억제 T림프구의 기능이 증가한 경향을 보였다.

T림프구의 기능뿐 아니라 T림프구의 수도 세포성 면역반응에 중요한데 특히 억제 및 세포독성 T림프구수에 대한 보조 T림프구수의 비율의 균형은 면역기능을 유지하는데 중요하므로<sup>61)</sup> 면역연구에 많이 이용되어 왔다. B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서는 이 비율이 감소하거나<sup>1, 2)</sup> 정상인 것으로 알려져 있고<sup>62, 63)</sup>

일반적으로 스테로이드를 투여하면 보조 T림프구의 감소로 이 비율이 감소하는 것으로 알려져 있으나<sup>30, 64, 65)</sup> 본 연구에서는 스테로이드 투여종료시 및 투여종료후에도 유의있는 변화를 관찰하지 못하였다.

여러가지 면역상태의 변화와 B형 간염 바이러스의 유의있는 감소를 유발한 스테로이드 이탈요법후에 인터페론을 투여하였는데 인터페론의 작용기전은 2', 5'-oligoadenylate synthetase를 활성화하여 B형 간염 바이러스의 mRNA합성을 억제하고<sup>66)</sup> 간세포 표면에 HLA class I의 표현을 증가하여 세포독성 T림프구로 하여금 작용을 하게 하며<sup>37, 67, 68)</sup> 자연살해세포 및 세포독성 T림프구의 기능을 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>69, 70)</sup>. 본 연구에서는 알파 인터페론 투여후 혈청 ALT, 혈청 HBV DNA치 및 sIL-2R치는 유의있게 감소하였으나 다른 면역검사는 일정한 변화양상을 관찰할 수 없었다.

이상의 결과로 보아 스테로이드 이탈요법으로 유발된 면역반응으로 B형 간염 바이러스가 유의있게 감소하였고, 이 과정에 IL-2R<sup>+</sup>T림프구 및 TLI<sup>+</sup>T림프구의 증가와 억제 T림프구의 기능 감소가 관련이 있는 것으로 추정되었다.

## 요 약

**목적 :** B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 간세포 파괴는 B형 간염 바이러스에 대한 숙주의 면역반응에 의해서 이루어지고 세포성 면역중, 특히 세포독성 T림프구에 의해 간세포가 파괴되는 것으로 알려져 있다. 만성 B형 간염의 치료방법중 치료효과를 높이고자 스테로이드 단기간 투여후 인터페론을 투여하는 병합치료가 시도된 바 있는데 연구자는 B형 바이러스성 만성 활동성 간염 환자를 대상으로 스테로이드 단기 투여 및 IFN- $\alpha$  투여가 면역상태에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** B형 바이러스성 만성 활동성 간염 환자 11예에게 프레드니솔론을 총 6주간에 걸쳐 처음 2주간은 60mg, 다음 2주간은 40mg, 그 다음 2주간은 20mg씩 매일 경구투여하고 4주간 휴약기간을 둔 후 IFN- $\alpha$ (Alpha-feron, 제일제당; rIFN $\alpha$  2a)을 투여하였다. 각 치료시기마다 혈액을 채취하여 혈청 alanine aminotransferase(ALT), 혈청 HBV DNA 및 혈청

soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R)를 측정하였고, 분리된 단핵구는 단세포군 항체중 anti-CD3/CD19, anti-CD4/CD8, anti-interleukin 2 receptor(IL-2R) 및 anti-T lineage specific activation antigen 1(TLiSA1)을 이용하여 세포 표면 표지자 분석을 하였다.

**결 과 :**

1) 혈청 ALT치는 프레드니솔론 투여중단후 2주에 유의있게 증가하여( $p < 0.005$ ) 최대치를 나타냈고, IFN- $\alpha$  투여시작후에 유의있게 감소하였다( $p < 0.005$ ).

2) 혈청 HBV DNA치는 프레드니솔론 투여중단시 유의있게 증가하였으나( $p < 0.01$ ) 프레드니솔론 투여중단후와( $p < 0.005$ ), IFN- $\alpha$  투여시작후에는 유의있게 감소하였다( $p < 0.005$ ).

3) 혈청 sIL-2R치는 프레드니솔론 투여중단후 2주에 유의있게 증가하였으나( $p < 0.05$ ) 이후 감소하였고 IFN- $\alpha$  투여시작후에도 유의있게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 이같은 변화양상은 혈청 ALT치의 변화양상과 유사하고 혈청 sIL-2R치는 간세포 파괴의 정도를 나타내는 면역지표중의 하나로 추정되었다.

4) 혈청 ALT치와 IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) 및 TLiSA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)과의 상관관계를 조사한 결과 IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) 및 TLiSA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)이 증가한 후 혈청 ALT치가 최대로 증가한 예가 각각 9예중 6예(66.7%)이고 특히 TLiSA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)의 증가에 따른 혈청 ALT치의 증가는 통계적인 의의가 있었다. 따라서 IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) 및 TLiSA1<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%)의 증가는 혈청 ALT치의 증가와 관련이 있는 것으로 추정되었다.

5) 혈청 ALT치와 억제 T림프구 활성화도의 상관관계를 조사한 결과 프레드니솔론 투여중단후 2주에 억제 T림프구의 활성화도가 가장 감소하고 혈청 ALT치가 최대로 증가한 예가 5예중 4예(80.0%)였는데, 이는 억제 T림프구 활성화도의 감소에 의한 면역반응의 증가로 간세포가 파괴되어 혈청 ALT치가 증가한 것으로 생각된다.

**결 론 :** B형 바이러스성 만성 활동성 간염에서 스테로이드를 투여하면 B형간염 바이러스가 증식되고 세포독성 T림프구의 분화가 증가하나 세포독성 T림

프구의 간세포 파괴기능이 저하되기때문에 간세포 파괴가 감소하는 것으로 추정되고, 스테로이드 투여 중단 후에는 억제 T림프구의 기능이 감소하고 세포독성 T림프구의 간세포 파괴기능이 증가하여 혈청 ALT치가 증가하는 것으로 추정되었다. IFN- $\alpha$  투여후에 혈청 ALT치와 혈청 HBV DNA치가 감소하였으나 이와 연관된 면역상태의 일정한 변화양상은 관찰할 수 없었다.

**= Abstract =**

**The Change of Immune Parameters in Patients with Chronic Active Hepatitis Type B Treated with Short-term Corticosteroid Withdrawal Followed by Interferon Alpha**

Kwan Sik Lee, M.D., Kwang Hyub Han, M.D., Jun Pyo Chung, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Sang In Lee, M.D. Young Myung Moon, M.D. Jin Kyung Kang, M.D., In Suh Park, M.D. and Heung Jai Choi, M.D.

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

Jeon Soo Shin, M.D., In Hong Choi, M.D. and Se Jong Kim, M.D.

Department of Microbiology

**Objectives:** It has been suggested that cellular immune responses to the hepatitis B virus are of importance in the production of liver cell damage in chronic active hepatitis type B. Short-term corticosteroid withdrawal in patients with chronic active hepatitis type B is frequently associated with enhanced cellular immune responses to hepatitis B virus. Several clinical studies had suggested that short-term corticosteroid withdrawal followed by interferon treatment might enhance its antiviral efficacy.

The present study was designed to investigate the change of immune parameters in patients with chronic active hepatitis type B treatment with short-term corticosteroid withdrawal followed by interferon alpha(IFN- $\alpha$ ).

**Methods:** The subjects were 11 patients with chronic active hepatitis type B who were given pred-

nisolone in decreasing daily doses of 60mg, 40mg and 20mg, each for 2 weeks, followed by a 4-week rest and 16 weeks of recombinant alpha 2a interferon (INF- $\alpha$ ) was administered intramuscularly.

Serum ALT level, serum HBV DNA level and serum sIL-2R level were assayed and CD4<sup>+</sup>T cell/CD8<sup>+</sup>T cell ratio, IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%), TLI<sub>SA1</sub><sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) and suppressor T cell activity were measured.

### Results:

1) The serum ALT level was increased significantly at 2 weeks after the end of prednisolone administration( $p < 0.005$ ) and decreased significantly after the start of INF- $\alpha$  administration( $p < 0.005$ ).

2) The serum HBV DNA level was increased significantly during the prednisolone administration( $p < 0.01$ ) and decreased significantly after the end of prednisolone administration and resting period( $p < 0.05$ ).

3) The serum sIL-2R level was increased significantly at 2 weeks after the end of prednisolone administration( $p < 0.05$ ). After the end of prednisolone administration and the start of INF- $\alpha$  administration, the serum sIL-2R level was decreased significantly( $p < 0.05$ ).

4) The increase of serum ALT level after the increase of IL-2R<sup>+</sup>T cell(%) and TLI<sub>SA1</sub><sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) after the increase of TLI<sub>SA1</sub><sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) was significant.

5) The maximum increase of serum ALT level and the maximum decrease of suppressor T cell activity were observed in 4 of 5 patients(80.0%) at 2 weeks after the end of prednisolone administration.

**Conclusion:** The serum HBV DNA level was decreased significantly by the immune rebound after the end of steroid administration. Probably increase of IL-2R<sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) and TLI<sub>SA1</sub><sup>+</sup>T cell/Total T cell(%) and decrease of suppressor T cell activity were related to the immune rebound.

**Key Words:** Chronic active hepatitis type B, Steroid, Interferon alpha, T lymphocyte

### REFERENCES

1) Alexander GJM, Nouri-Aria KT, Eddleston ALWF, Williams R: *Contrasting relations between suppressor-cell function and suppressor cell*

*number in chronic liver disease. Lancet* 1:1291, 1983

2) Barnalba V, Musca A, Cordova C, Levrecon M, Ruocco G, Albertini-Petroni V, Balsano F: *Relationship between T cell subsets and suppressor cell activity in chronic hepatitis B virus(HBV) infection, Clin Exp Immunol* 53:281, 1993

3) Kakumu S, Yata K, Kashio T: *Immunoregulatory T cell function in acute and chronic liver disease. Gastroenterology* 79:613, 1980

4) Chisari FV, Castle KL, Xavier C, Anderson DS: *Functional properties of lymphocyte subpopulations in hepatitis B virus infection. I. Suppressor cell control of T lymphocyte responsiveness. J Immunol* 126:38, 1981b

5) Nardiello S, Schaffner F, Vernace S, Paronetto F: *Pokeweed mitogen induced immunoglobulin secreting cell in hepatitis B surface antigen positive-negative chronic active hepatitis: Evaluation by a protein A plaque assay. Clin Immunol Immunopathol* 22:168, 1982

6) Edgington TS, Chisari FV: *Immunological aspects of hepatitis B virus infection. Am J Med Sci* 270:213, 1975

7) Nowoslawski A, Krawczynski K, Nazarewicz T, Slisarczuk J: *Immunopathological aspects of hepatitis type B. Am J Med Sci* 270:229, 1975

8) Barnaba V, Tamburrini E, Laghi V, Cauda R, Levrero M, Ruocco G, Ortona L, Balsano F: *Peripheral blood mononuclear cells and regulatory T cells in acute viral hepatitis. Gut* 26:739, 1985

9) alberti A, Realdi G, Bortolotti F, Rigoli AM: *T lymphocyte cytotoxicity to HBsAg-coated target cell hepatitis B virus infection. gut* 18:1004, 1977

10) McMichael A: *HLA Restriction of human cytotoxic T lymphocytes specific for influenza virus. J Exp Med* 148:1458, 1978

11) Mondelli M, Vergani GM, Alberti A, Vergani D, Portman B, Eddleston ALWF, Williams R: *Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B infection: Evidence that T cells are directed against HBV core Ag expressed on hepatocytes. J Immunol* 129:2773, 1982

12) Lam KC, Lai CL, Trpo C, Wu PC: *Deleterious effect of prednisolone in HBsAg positive chronic active hepatitis. M Engl J Med* 304:380, 1981

13) Rakela J, Redeker AG, Weliky B: *Effect of*

- short term prednisone therapy on aminotransferase levels and hepatitis B virus markers in chronic type B hepatitis. Gastroenterology* 84:956, 1982
- 14) Omata M, Imazeki F, Yokosuka O, Ito Y, Uchiumi K, Mori J, Okuda K: *Recombinant leukocyte A interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection, Gastroenterology* 88: 870, 1985
  - 15) Dooley JS, Davis GL, Peters M, Waggoner JG, Goodam Z, Hoofnagle JH: *Pilot study of recombinant human alpha-interferon for chronic type B hepatitis. Gastroenterology* 90:250, 1986
  - 16) Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, Aragona Em Gupta TP, Cummings GD, Waggoner JG, Hoofnagle JH, Shafrita DA: *Thymosin treatment of chronic hepatitis B; A placebo controlled pilot trial. Hepatology* 14:409, 1991
  - 17) Perrillo RP, Regenstein FG, Bodicky CK, Campbell CR, Sanders GE, Sunwoo YC: *Comparative efficacy of adenine arabinoside 5 monophosphate and prednisone withdrawal followed by adenine arabinoside 5 monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B. Gastroenterology* 88:780, 1985
  - 18) Yokosuka O, Omata M, Imazeki F, Hirota K, Mori J, Uchiumi K, Ito Y, Okuda K: *Combination of short term prednisolone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B. Gastroenterology* 89:246, 1985
  - 19) Davis GL, Hoofnagle JH: *Interferon in viral hepatitis; Role in pathogenesis and treatment. Hepatology* 6:1038, 1986
  - 20) Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Hones DB, Rustgi V, Bisceglie AD, Hallahan C, Park Y, Meschivitz C, Jones EA: *Randomized, controlled trial of recombinant human alpha interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology* 95:1318, 1988
  - 21) 임창범, 편도철, 이성숙, 구지영, 박병채 : B형 만성 활동성 간염에 대한 Adenine Arabinoside 및 Alpha-Interferon의 치료효과. 대한소화기병학회잡지 21: 85, 1989
  - 22) 김동환, 최예원, 박승욱, 신호균, 김학양, 김진한, 박충기, 임규성, 유재영 : 만성 B형 간염 환자에서 재조합형 IFN- $\alpha$  (Intron-A)의 효과. 대한내과학회잡지 38:444, 1990
  - 23) 심재정, 권소정, 서동진 : 만성 B형 간염환자에서 Recombinant Alpha Interferon 2b(In-tron A)의 효과. 대한내과학회잡지 38:406, 1990
  - 24) Scullard GH, Pollard RB, Smith JL: *Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. I Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside. J Infect Dis* 143:772, 1981
  - 25) Smith CI, Kitchen LW, Scullard GH: *Vidarabine monophosphate and human leukocyte interferon in chronic hepatitis B infection. JAMA* 247:2261, 1982
  - 26) Schalm SW, Heijtkink RA, Van Buuren HR: *Acyclovir enhances the antiviral effect of interferon in chronic hepatitis B. Lancet* 2:358, 1985
  - 27) 한광협, 김경희, 홍성표, 김원호, 전재운, 이상인, 문영명, 강진경, 박인서, 최홍재 : 만성 B형 활동성 간염 환자에서 Prednisolone 이탈요법후의 알파인터페론 병용투여의 치료효과. 대한내과학회잡지 39: 299, 1990
  - 28) Fevery J, Elewaut A, Michielsens P, Nevens F, Eyken PV, Adler M, Desmet V: *Efficacy of interferon alpha-2b with or without prednisone withdrawal in the treatment of chronic viral hepatitis B. A prospective double-blind Belgian-Dutch study. J Hepatology* 61:1063, 1990
  - 29) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL, O'Brien C, Tamburro C, Jacobson IM, Asampliner R, Feit D, Lefkowitz J, Juhns M, Meschivitz C, Sanghvi B, Albrecht J, Givas A and The hepatitis interventional therapy group: *A randomized controlled trial of interferon alpha 2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med* 323:295, 1990
  - 30) Hanson RG, Peters MG, Hoofnagle JH: *Effects of immunosuppressive therapy with prednisolone on B and T lymphocyte function in patients with chronic type B hepatitis. Hepatology* 6:173, 1986
  - 31) Kinoyama S, Bodicky CJ, Perrillo RP, Zheleznyak A: *Immune modulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic type B hepatitis treatment with combination prednisone and alpha interferon. Viral Hepatitis and Liver Disease* 909, 1988
  - 32) Fauci AS, Dale DC, Balow JE: *Glucocorticosteroid therapy; Mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med* 84:304, 1976
  - 33) Cohen IR, Stavay L, Feldman M: *Glucocorticoids*

- and cellular immunity in vitro. *J Exp Med* 8:1055, 1970
- 34) Bettens F, Kristensen F, Walker C, Schwulera U, Bonnard GD, Weck AL: *Lymphokine regulation of activated(GI) lymphocytes. II. Glucocorticoid and anti-tac induced inhibition of human T lymphocyte proliferation. J Immunology* 132:261, 1984
- 35) Nair PV, Tong MG, Stevenson D, Roskamp D, Bonne C: *A pilot study on the effects of prednisone withdrawal on serum hepatitis B virus DNA and HBeAg in chronic hepatitis B. Hepatology* 6:1319, 1986
- 36) Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, Waggoner JG, Jones EA, Seeff LB: *A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med* 104:12, 1986
- 37) Nair PV, Tong MG, Stevenson D, Roskamp D, Boone C: *Effect of short term high dose prednisone treatment of patients with HBsAg positive chronic active hepatitis. Liver* 5:8, 1985
- 38) Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG, Kecskemeti KD, Bodicky CJ, Campbell CR, Kuhns MC: *Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. Ann Intern Med* 109:95, 1988
- 39) Miller J, Smith MGM, Mitchell CG, Reed WD, Eddleston ALWF, Williams R: *Cell mediated immunity to a human liver specific antigen in patients with chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Lancet* 2:296, 1972
- 40) Jensen DM, McFarlane IG, Portman BS, Eddleston ALWF, Williams R: *Detection against a liver specific membrane lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis. N Engl J Med* 299:1, 1978
- 41) Chisari FV, Bieber MS, Josepho CA, Zavier C, Anderson DS: *Functional properties of lymphocyte subpopulations in hepatitis B virus infection. II. Cytotoxic effector cell killing of targets that naturally express HBsAg and liver specific lipoprotein. J Immunol* 126:45, 1981a
- 42) Dienstag JL, Bhan AK: *Enhanced in vitro cell mediated cytotoxicity in chronic hepatitis B virus infection; Absence of specificity for virus expressed antigen on target cell membranes. J Immunol* 125:2269, 1980
- 43) EL Sheikh NE, Osman CG, Cullens H, Eddleston ALWF, Williams R: *T lymphocyte mediated cytotoxicity in HBsAg-positive liver disease. Clin Exp Immunol* 31:158, 1978
- 44) Vento S, Hegarty JE, Alberti A, O, Brien CJ, Alexander GJM, Eddleston ALWF, Williams R: *T lymphocyte sensitization to HBcAg in hepatitis B virus related chronic liver disease. Hepatology* 5:192, 1975
- 45) Doherty PC, Zinkernagel RM: *A biological role for the major histocompatibility antigens. Lancet* 1:1406, 1975
- 46) Kern DE, Gillis S, Okada M, Henney CS: *The role of interleukin 2 in the differentiation of cytotoxic T cells; The effect of monoclonal anti IL-2 antibody and absorption with IL-2 dependent T cell lines. J Immunol* 127:1323, 1981
- 47) Farrar JJ, Benjamin WR, Hilfiker ML, Howard M, Farrar WL, Farrar JF: *The biochemistry, biology, and role on interleukin 2 in the induction of cytotoxic T cell and antibody-forming B cell response. Immunol Rev* 63:129, 1982
- 48) Ciavarra RP: *T helper cells in cytotoxic lymphocyte development; Analysis of the cellular basis for deficient T helper cell function in the L3T4-independent T helper cell pathway. Cellular Immunol* 134:427, 1991
- 49) Erard F, Corthesy P, Smith KA, Fiers W, conzelamnn A, Nabholz M: *Characterization of soluble factors that induce the cytolytic activity and the expression of T cell growth factor receptors of a T cell hybrid. J Exp Med* 160:584, 1984
- 50) Burns GF, Triglia T, Werkmeister JA, Begley CG, Boyd AW: *TLiSA1, a human T lineage-specific activation antigen involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes and anomalous killer cells from their precursors. J Exp Med* 161:1063, 1985
- 51) Rubin LA, Jurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL: *Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J Immunol* 135:3172, 1985
- 52) Williams JM, Filho MA, Kelley Ve, Strom TB: *Interleukin 2 apparently upregulates its receptor and induce proliferation of various resting mononuclear leukocytes in the absence of antigen. Cel-*

- lular Immunol* 94:383, 1985
- 53) Rubin LA, Jay G, Nelson DL: *The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently.* *J Immunol* 137:3841, 1986
- 54) Alberti A, Chomello L, Fattovich G, Pontisso P, Semenzato G, Colletta C, Vinante F: *Serum levels of soluble interleukin-2 receptors in acute and chronic viral hepatitis.* *Dig Dis Sci* 34:1559, 1989
- 55) Casafont F, Echevarria S, Romero FR: *Interleukin-2 activity and serum levels of soluble interleukin-2 activity and serum levels of soluble interleukin-2 receptors in chronic active hepatitis B.* *Dig Dis Sci* 35:1045, 1990
- 56) Lai KN, Leung JCK, Tam JS, Leung NWY: *T lymphocyte activation in chronic hepatitis B infection; Interleukin 2 release and its receptor expression.* *Am J Gastroenterol* 84:1532, 1989
- 57) Leung NWY, Leung JCK, Tam JS, Lau JTF, Lai KM: *Effect of alpha interferon and prednisone on serum soluble interleukin 2 receptor in chronic hepatitis B infection.* *Am J Gastroenterol* 87:113, 1992
- 58) Sazon A, Stevens RH, Ramer SJ, Clements PH, Yo DTY: *Glucocorticoid administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in vitro immunoglobulin synthesis.* *J Clin Invest* 57:922, 1977
- 59) Fauci AS, Dale DC: *The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes.* *J Clin Invest.* 53:240, 1974
- 60) Grayson J, Dooley NJ, Koski IR, Blasese RM: *Immunoglobulin production induced in vitro by glucocorticoid hormones.* *J Clin Invest* 68:1539, 1981
- 61) Reinherz EL, Rubinstein A, Geha RS, Strelkauskas AJ, Rosen FS, Schlossman SF: *Abnormalities of immunoregulatory T cells in disorders of immune function.* *N Eng J Med* 301:1018, 1979
- 62) Regenstein FG, Roodman ST, Perrillo RP: *Immunoregulatory T cell subsets in chronic hepatitis B virus infection; The influence of homosexuality.* *Hepatology* 3:951, 1983
- 63) 이상인, 장우익, 정재복, 전재운, 문영명, 강진경, 박인서, 최홍재: *B형 간염에서의 T 임파구 기능에 관한 연구.* *대한소화기병학회잡지* 18:211, 1986
- 64) Bast RC, Reuinerz EL, Maver C, Lavin P, Schlossman SF: *Contrasting effects of cyclophosphamide and prednisolone on the phenotype of human peripheral blood leukocytes.* *Clin Immunol Immunopathol* 28:101, 1983
- 65) Slade JD, Hepburn B: *Prednisone induced alteration of circulation human lymphocyte subsets.* *J Lab Clin Med* 10:479, 1983
- 66) Zoon KC, Arnheiter H: *Studies of the interferon receptors.* *Pharmacol Ther* 24:259, 1984
- 67) Durandy A, Virelizier JL, Griselli C: *Enhancement by interferon of membrane HLA antigens in patients with combined immunodeficiency with defective HLA expression.* *Clin Exp Immunol* 52:173, 1983
- 68) Pignatelli M, Waters J, Brown D, Lever A, Iwarson S, Schaff Z, Gerety R, Thomas HC: *HLA class I antigens on the hepatocyte membrane during recovery form acute hepatitis B virus infection and during interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection.* *Hepatology* 6:349, 1986
- 69) Lindahl P, Leary P, Gresser I: *Enhancement by interferon of the specific cytotoxicity of sensitized lymphocytes.* *Proc Natl Acad Sci* 69:721, 1972
- 70) Trinchieri G, Santoli D, Koprowski H L: *Spontaneous cell mediated cytotoxicity in humans: Role of interferon and immunoglobulins.* *J Immunol* 120:1849, 1978