

# 肝炎豫防 및 肝炎백신

金 慶 浩

(財團法人 綠十字研究所長・醫博)

## 1. 肝炎바이러스(Virus)

바이러스肝炎이란 RNA 또는 DNA바이러스가 간세포에 침입하여 炎症을 일으키는 疾患을 말한다.

이 질환은 현재 전세계에서 매년 수천만명의 건강을 위협하고 있으며, 인류의 건강과 사회 생활에 큰 영향을 주고 있다. 지금으로부터 약 20년 전만 해도 이 질환의 病因에 대해선 전연 미지의 상태로 있었다.

1949년 미국의 Enders박사 일파에 의해서 細胞培養法의 現代化, 특히 폴리노바이러스의 세포 배양 내 증식 성공은 오늘날 여러 종류의 원인 불명의 바이러스性 감염병의 病原體가 규명된 것은 물론이고 여러 종류의 효과적인 백신을 만드는 데 결정적 역할을 했다.

B형간염바이러스도 이와 같이 세포 배양 내에서 배양이 되었다 하면 이미 20여년 전에 그 본태가 규명되었으며 백신도 생산 성공 효과적 예방이 가능했을 것으로 보며, 지금쯤은 전세계적으로 肝炎바이러스는 차츰 박멸 단계에 들어섰을 것으로 생각도 해본다. 아직도 B형肝炎바이러스는 오늘 현재 정상 세포 배양 내에서 인공 증식을 못시키고 있다.

## 2. B형肝炎바이러스의 發見과 背景

옛부터 流行性肝炎은 流行性黃疸으로 불려졌고, 그후 세계적으로 血清肝炎(Serum hepatitis)으로 통하고 있으며, 아직도 별명으로 사용하고 있다. 그것은 1942년 미국 육군에서 黃熱백신(yellow fever virus varine)을 28,585명에게 접종했는데 그중 1,942명이 黃疸이 발생되었다는 보고가 있었던 후부터다.

이 무렵 流行性肝炎이 바이러스에 의해서 감염된다는 것과 주사침에 바이러스가 있는 혈액이 오염된 것이 감염되는 것이 아닌가 생각하기 시작했다.

미국에서는 제 2차 세계대전시에 血液銀行의 발족과 더불어 대량의 乾燥血漿이 제조되기 시작했다. 이러한 기술 개발은 肝炎의 문제와 연구의 필요성을 중요시하게 하였으며, 건조인혈장 注入에 의한 肝炎發病率은 全血注入(輸血)의 경우보다 매우 높았으며, 그 이유는 採取된 血漿을 混合(pool)함으로써 바이러스가 함유된 극히 소량의 血漿이 大量의 血漿를 오염시키는 까닭이었다.

## 3. Australia 抗原의 發見

앞에서도 언급했거니와 이 바이러스가 일반 실험 동물이나 細胞培養內에서 培養分離가 안되

여 사실상 속수무책이었던 중 1965년 미국에서 Blumberg에 의해 여러번 輸血을 받은 美國人血友病患者血清이 Australia 原住民의 血清과 寒天沈降反應(Ouchterlony 反應)에서 單一沈降線을 形成하는 것을 발견했으며, 그 原住民血清에 있는 抗原을 Australia 抗原이라 불렀다.

이 抗原이 오늘날 B형 肝炎바이러스 粒子表面 抗原 즉, Hepatitis B Surface antigen(HBsAg) 로써 이것은 B형 肝炎의 해결에 서광을 보인 것으로 本態究明의 실마리가 되었다. 이 Australia 抗原의 發見을 계기로 해서 血清肝炎의 연구는 그후 급속히 발전되었으며, 美國의 Prince에 의해 Australia 抗原이 B형 肝炎바이러스의 Markes 抗原이라는 것이 해명되었다. 따라서 抗原抗體系의 免疫學的 測定法이 확립되어 환자나 수혈 용 혈액에 대해서 血清학적 진단이 가능해졌다.

#### 4. B형 肝炎바이러스의 發見

1970년 Done은 HBsAg 陽性血清을 전자현미경으로 관찰하여 직경이 약 42mm이며 그 중심에 核構造를 갖고 있는 球型의 粒子를 발견, 이것이 바이러스 本態이며, HBsAg는 바이러스外被構造임을 시사하였다. 따라서 一名 Lone particle 이라고도 불려졌다.

流行性肝炎을 A형 肝炎 血清肝炎을 B형 肝炎으로 구별했던 것은 1947년 때부터였지만 B형 肝炎의 HBsAg가 발견되고 HBV(Hepatitis B Virus)도 Lone 粒子로 同定됨으로써 확실히 A형 肝炎과 B형 肝炎으로 구별되기는 1972년 경부터이다.

#### 5. 肝炎바이러스의 分類

현시점에서 바이러스學的으로 分類해 본다면 다음과 같다.

1) A형 肝炎바이러스 : 이것은 Picorua(Pico=작은 RNA란 말이다) 바이러스의 腸內바이러스의 72型에 속한다.

2) B형 肝炎바이러스 : Heponda (Heph=肝 DNA이란 말이다) 또는 Hepatitis B viruses family에 속한다.

3) 非A非B바이러스 : Non A Non B 즉, A型도 B형도 아닌 바이러스이다. 이 바이러스는 經口感染을 주로 하는 것과 血液을 통해 감염되는 것이 있고, 그 本態가 아직 구명되어 있지 않으나 最近來 이 바이러스 중에 retrovirus로 同定되는 것이 보고되고 있으며, 가까운 장래 그 本態가 알려지리라 본다.

4) Delta 바이러스 : 이것은 RNA형 바이러스이며 B형 肝炎바이러스 患者 중에서만 混染되고 있다 (HBV의 satellite virus).

다시 臨床的·公衆衛生學의 面에서 分類表를 (WHO의 分類基準에 의거)해 보면 다음과 같이 정리해 볼 수 있다.

##### I. A형 肝炎群

A형 肝炎바이러스(HAV)  
流行性 非A非B바이러스

##### II. B형 肝炎群

B형 肝炎바이러스(HBV)  
Delta 바이러스  
輸血後 非A非B바이러스(1·2型)  
(肝에 親和성이 행한 黃熱 Cytomegalo Epstein Bars 바이러스 등은 제외)

#### 6. A형 肝炎群

腸內바이러스 疾患의 公同성이지만 糞便에 배설된 바이러스가 이 바이러스에 免疫性이 없는 사람에게 經口的으로 감염되는 것이 A형 肝炎바이러스 感染의 特徵이며, 流行性 非A非B型바이러스도 일부는 여기에 속한다.

세계 각지에서 分類된 A형 肝炎바이러스는 모두 抗原的으로 同一型이므로 지역에서 감염되어 획득한 抗體(免疫體)라도 他地域에서 再感染을 방지할 수 있다.

非A非B바이러스에는 免疫이 성립되지 않는다. 開發途上國들에서는 感染은 주로 小兒期에 많고 衛生環境이 불량한 지역에선 成人期에 도달하기 전에 거의 100%가 감염된다 하며, 이와 반대로 衛生環境이 잘된 곳에서는 小兒期의 감염은 거의 없으며, 그후 바이러스의 浸淫地에 갔을 때 감염되는 기회가 매우 높아지므로 一名旅

行者の 疾病(Traveller's disease)이라고도 한다.

小兒期の 感染은 成人期에 비해 輕하고, 成人期の 경우보다 重症이며, 경우에 따라 劇症肝炎으로 진행되는 경우도 있다. 중요한 것은 B형肝炎과 달리 慢性化와 보균자로 되는 것이 인정되지 않고 一過性感染으로 회복이 빠르고 免疫을 획득한다.

일반적으로 바이러스의 糞便中으로 배설은 발병 전 1주일부터 발병 후 3주간으로 한정되어 있으며, 그 이상 배설되는 예는 매우 드물다. 自然界에서 사람 이외에 바이러스의 reservoir(病原巢)는 없다. 앞으로 弱毒生바이러스백신이 생산 개발되면 용의하게 박멸(eradication)되리라 고 생각된다.

## 7. B형肝炎群

B형肝炎바이러스(Hepatis B Virus=HBV)의 感染은 一過性感染과 持續感染의 두 가지로 구분된다. 이들은 모두 같은 病原體인 HBV가 사람에게 感染되어 성립하는 것이지만 아주 이질적인 感染樣式과 臨床像을 나타낸다는 것을 잘 이해하는 것이 임상적으로나 예방의학적으로나 매우 중요하다고 본다.

一過性感染은 HBV가 과거 이 바이러스에 감염된 일이 없었던 個體에 처음으로 침입했을 때 그 個體의 免疫應答이 성숙되어 정상 기능을 발휘할 때 성립된다. 이 경우 대부분은 아무 증상도 없이 일정 시일 후 회복되는 즉, 不顯性感染으로 되고, 일부는 急性B型肝炎으로 되어 發病한다. 이와는 반대로 持續性感染은 HBV의 침입을 당한 宿主의 免疫應答能이 미숙한 新生兒라든가 적어도 5세 이내 幼兒들 또는 免疫不全患者의 경우 성립된다.

이러한 상황에서 B형肝炎바이러스의 감염이 된 肝細胞에서는 免疫學的 排除作用이 일어나지 않고 일종의 免疫學的 寬容(immunological tolerance)이라 할 수 있는 HBV는 持續感染이 성립되어 B형肝炎바이러스의 DNA는 肝細胞에 統合(integrate)된 細胞 Clone이 宿主의 免疫系의 공격을 받지 않으며, 소위 慢性B형肝炎으로 되고

保菌者 역할을 하며, 病原體를 血液을 물론 唾液, 精液 및 기타 體外分泌物를 통해 배출하여 타인에게 감염을 시키는 동시에 자기 자신도 慢性肝炎으로부터 肝硬變 내지 肝癌으로 진전되어 치명적으로 된다.

우리가 보통 무서운 질병이라 하는 것은 치료가 잘 안되고 慢性化되며 치사율이 높은 것을 말한다. B형肝炎에 感染된 대부분의 사람들은 일정 기간이 지나면 완전히 회복되지만 약 1% 정도는 치명적인 전격성간염으로 이행되고 10~15%는 慢性肝炎으로 이행되며, 慢性肝炎患者의 40%가 肝硬變 肝硬變患者의 25%가 肝癌으로 발전한다. 또 B형肝炎感染患者 중 약 50% 정도는 不顯性感染患者인데 증상은 없애도 회복 전에는 感染性은 있으므로 이런 환자와 접촉한 사람들이 B형肝炎에 걸릴 수 있다.

B형肝炎의 만성보균자라 하는 것을 정리해 보면 적어도 6개월 이상 HBsAg(B型肝炎바이러스 表面抗原)을 보유하고 있는 사람으로 증상이 있거나 없거나 그 몸 속에 바이러스가 활성적으로 존재하여 타인에게 감염시킬 수 있는 사람을 말한다. 더우기 이러한 보균자는 비보균자에 비해 肝癌發生率이 273배나 높다는 연구보고가 있다.

다시 한번 왜 보균자가 생기는가 정리해 보기로 한다.

B형肝炎바이러스에 감염되면 急性肝炎 또는 不顯性感染이 된다. 이때 HBsAg는 일시적으로 혈액 내에 나타났다가 곧 사라지고 곧 이어서 免疫體가 나타나게 된다. 이것은 바이러스에 대한 저항력이 생겼다는 것을 말한다.

그런데 주로 新生兒나 5세 미만 유아층이 감염되면 바이러스를 肝細胞나 혈액 중에 가지고 있으면서 성장하여 오랫동안 HBsAg 보유자가 되는 경우가 많다. 이 때에 뚜렷한 간염을 일으키는 경우가 거의 없다. 이러한 機轉에 대해선 現代醫學으로 충분히 이해가 될 수 있도록 설명되지는 않지만 앞에서 말한 바와 같은 免疫學的 설명으로 이해되고 있는 형편이다.

이상과 같은 바이러스학적 면역학적 문제에 대해 이해가 되면 실질적으로 효과적으로 예방 대책을 강구할 수 있다.

## 8. 바이러스肝炎은 어떻게 感染되는가?

A형肝炎은 주로 오염된 물이 經口를 통해 전파된다. 또한 오염된 손으로 취급한 음식을 먹거나 손을 통해 經口感染된다

B형肝炎은 환자나 보균자의 혈액이나 體液이 전염원이며, 바이러스에 오염된 혈액 또는 혈액 제제를 통해서 또는 바이러스 보균자와의 밀접한 접촉에 의해서 감염된다.

HBsAg 보균자 혈액을 수혈하면 수혈 받은 사람은 급성 B형肝炎의 感染率이 높다. 그러나 지금은 헌혈자의 혈액에 대해서 HBsAg 검사를 하여 음성인 것만 사용하므로 수혈 후 急性 B형肝炎의 빈도는 많이 줄었다.

B형肝炎은 수혈과 같은 대량의 혈액이 아니라도 바이러스에 감염된 주사침이나 면도날·침구 등에 미량의 혈액으로도 감염이 된다. 이때는 피부 등의 상처로 바이러스가 침입하기 때문이다.

키스나 성교 등으로도 감염이 된다. 그 이유는 보균자의 침이나 생식기 분비물에서도 바이러스가 배출되기 때문이다.

## 9. B형肝炎바이러스의 感染機會를 어떻게 감소시키나?

B형肝炎 保菌者에서 분비되는 침(타액) 혈액·혈청 등에 대해 직접 접촉을 피해야 하며, 이러한 것에 오염된 기구에 간접 접촉도 피해야 한다. 현재는 B형肝炎백신이 시판되므로 예방 접종으로 면역을 시키든가, 母兒感染된 신생아에는 B형肝炎면역글로블린(HBIG)과 같이 백신으로 예방한다.

## 10. 肝炎바이러스에 感染될 確率이 높은 사람들은?

어떤 민족은 다른 민족보다 더 肝炎에 잘 걸리는 경우가 있는데 그 원인은 아직 확실치 않

다. 또 직업에 따라 肝炎에 감염될 위험이 높기도 하다.

다음과 같은 경우는 肝炎에 感染될 確率이 높으므로 예방에 더욱 신경을 써야 한다. 즉,

- 1) 혈액이나 체액을 자주 다루는 보건의학계 전문직 종사자들
- 2) 활동성 肝炎患者를 갖고 있는 사람들
- 3) 혈액제제를 주사받은 사람들
- 4) 약물을 상습적으로 자기 몸에 주사하는 사람들
- 5) B형肝炎患者나 보균자의 가족들
- 6) 수용소 등에 거주하는 사람들 및 가족들
- 7) 집단생활자(군인이나 경찰·공장)의 일부

## 11. 母子感染

產母가 B형肝炎患者이거나 보균자인 경우에 출생한 신생아에게 B형肝炎이 감염되는 것을 말한다. 갓 태어난 신생아는 B형肝炎에 대한 저항력이 낮기 때문에 대부분 만성보균자가 되어 만성간염을 앓게 되고, 성장 후 성인이 되면 肝硬變·肝癌 등으로 이행되는율이 높기 때문에 B형간염의 근본적인 퇴치는 이러한 垂直感染의 차단에 있다.

## 12. 新生兒 治療法 및 效果

產母가 보균자인 경우 출생된 신생아에 대해서 HBIG만 쓸 경우 : 75%

HBIG } 동시 사용할 경우 : 85~95%의 감염을 막을 수 있다.  
백신 }

## 13. 豫防接種

현재 사용 중인 백신은 不活化 HBsAg 백신이다. 앞서도 말한바 있으나 바이러스가 人工培養이 되지 않으므로 1970년 미국에서 Krugmon 등은 B형간염환자 血清을 加熱處理하여 人體接種實驗 결과 그 효과를 인정하여 오늘날 그 精製된 백신을 세계적으로 널리 사용하게 되었다.

간단히 백신의 제조 과정을 말한다면 B형간염백신은 바이러스 粒子的 表面抗原인 感染性이 없는 HBsAg만 필요한 것이다. 그것은 HBsAg에 대한 抗體 즉, anti-HBs란 면역체가 이 바이러스를 중화할 수 있어 바이러스가 몸에 침입했다 해도 발병을 방어할 수 있는 것이다. 따라서 백신을 제조하기 위한 원료는 HBsAg의 titer가 높은 혈청을 선택, 물리화학적 처리로 정제하고 혹시나 바이러스가 있을지 몰라서 加熱處理와 福투말린처리로 不活化하고 완전히 살아있는 바이러스가 없다는 것을 증명하기 위해 칩펜치 등 여러 實驗動物에 안전시험과 효과시험을 필한 다음(자가시험과 국가검정시험) 시판되는 것이다.

豫防接種 對象者는 원칙적으로 B형간염바이러스에 대한 면역체가 없는 사람은 모두 대상자가 되는 것이다. 그러나 우선적으로 예방접종을 해야 할 것은 신생아와 적어도 10세 이하 아동들이며, 특히 어머니가 보균자일 경우 그 신생아는 출산 즉시 HBIG와 백신을 동시에 접종하는 것이 좋다. 그러면 B형간염백신 접종에 대해서 현실적 문제들을 문답식으로 고찰해 보기로 한다.

#### 14. 백신의 接種時期는?

현재 국산 백신 Heparax-B를 기준으로 보면 다음 표와 같이 1회 접종하고 2회는 1개월 후 3회째 접종은 1회 접종 6개월 후에 한다.

	1회	2회					3회
	↓						
	1		2	3	4	5	6
	0	1	2	3	4	5	6
				1차접종	1개월후	6개월후	
신생아~10세 미만				0.5ml	0.5ml	0.5ml	
10세 이상				1ml	1ml	1ml	
면역능저하자				2ml	2ml	2ml	

기본 면역 완료 후 매 5년마다 1회 추가 접종하는 것이 좋다. 되도록이면 접종일을 지키는 것이 이상적이며, 이런 Schedule에 의해 면역이 된 경우 항체 지속 기간은 보통 5년 정도이다. 그러나 불가피한 이유로 접종일을 수일간 지연

하는 것은 큰 영향은 없으나 그 이상의 간격은 항체 생성에 영향을 미친다.

또한 B형간염백신 예방접종에 있어서는 3회째의 접종이 추가 면역 현상이 강하므로 한번 또는 두번만 접종하고 중지하는 경우는 백신의 효과를 기대하기 어렵다.

#### 15. B형肝炎의 效率性(면역 효과)

백신 抗原이 몸에 들어왔다고 하여 즉시 항체가 생성되는 것은 아니며, 일정 기간의 抗體 생성 준비 기간이 필요하다. 이것은 보통 1주일 정도이며, 이 기간이 지나면 생성된 항체의 역가가 차츰 올라가 일반적으로 약 10일 정도 지나면 처음 역가의 2배 정도가 된다.

위와 같은 속도로 증가된 항체의 역가가 peak에 도달하게 되면 급속한 속도로 감소하며, 이때 다시 같은 항원의 자극을 받게 되면 항체 생성 준비 기간은 처음의 반으로 줄어들고 생성된 항체의 역가도 크게 올라가게 된다.

이러한 일반적인 항체 생성기 전에 준해서 B형간염백신은 3회 접종하게 되어 있으며, 접종 완료 후 항체생성률은 임상 실험 결과 90~95%로 보고 있다. 항체 생성 여부를 확인하기 위한 검사방법은 RIA법(radio immuno assay)이나 EIA법(enzyme immuno assay)으로 함이 원칙이다.

#### 16. 백신의 效率性을 감소시키는 要因들

1. 접종량
2. 접종일(특히 3회 접종일)
3. 백신의 보관 상태
4. 검사실의 잘못 즉
  - (1) 검사 시약의 보관 상태 및 정확성
  - (2) 판정 기준
  - (3) 개인차
  - (4) 시용 기구의 차
  - (5) autodiluter 사용
  - (6) prozone, postzone 현상(肝炎·抗原·抗體가 과다하게 존재할 때 疑陰性이 나타남)

에 부작용도 없다.

### 17. 抗體 形成이 안되는 이유

3회 접종 후에도 계속 항체 형성이 안되는 일이 접종자의 5~10%에서 일어나는데 그 원인은 아직 과학적으로 완전히 규명되어 있지는 않으나 대부분이 접종자의 특이체질에 의해 면역 기능이 저하되어 있거나 잠복 기간의 B형肝炎을 앓고 있는 경우이다. 또 RIA나 EIA로도 검출되지 않는 아주 소량의 표면 항원(HBsAg)을 갖고 있는 경우도 역시 抗體 생성을 기대하기 어렵다.

### 18. 妊産婦의 백신接種은?

B형간염백신이 발육 중인 태아에 미치는 영향은 연구된 보고가 없다. 그러나 백신은 感染性이 없는 HBsAg 항원만으로 되어 있으므로 태아에 미치는 영향은 없을 것으로 본다.

이와 반대로 임신 중에 B형간염에 감염될 경우 妊産婦는 重症의 결과를 초래할지 모르며, 신생아는 만성간염증이 될 수도 있다. 임신부들이 백신의 禁忌 대상으로 보아서는 안되며, B형간염에 감염의 위험성이 있으면 豫防接種을 하는 것이 좋다. 그러나 위험성이 없을 경우는 무리해서 접종하는 것보다 비임신 중에 예방접종을 해두는 것이 권장된다.

### 19. B형肝炎保菌者에 백신接種은?

백신 接種으로 효과가 기대되지도 못하며 동시

(p41에서 계속)

- ① BAL(1회 주사량 3mg/kg, 1일 3~4회)
- ② 간·신장보호요법
- ③ 피부 장애에는 스테로이드제 투약
- ④ 重症 환자에서 신장 장애가 있을 때는 BAL과 결합한 비소를 혈액 투석으로 제거

#### 13. 브라스토사이딘제

##### (1) 품목명(상표)

부라딘(부라에스)

##### (2) 증독 증상

- 경구 섭취일 때  
1~2일 후 : 설사, 소화기 점막 이상  
수일 후 : 수분, 영양 섭취 불능, 전신 쇠약

### 20. B형肝炎백신 接種時 副作用은?

B형간염백신 접종 실시 결과 부작용은 아주 적은 편이라고 할 수 있다. 간혹 홍반·통증·경변 등의 局所反應, 권태·피로·발열·근육통 등의 全身反應이 나타날 수도 있으나 경미하며 一過性이고 48시간 이내에 해소된다.

### 21. 백신의 保管은?

B형肝炎백신은 2~8°C 사이에 보관 사용하며, 0°C 이하에서 동결되면 역가가 파괴되어 효력이 없어지므로 주의하여야 한다.

끝으로 바이러스性肝炎의 증세를 공통적으로 요약해 보면 다음과 같다.

발	열	}	감기와 비슷한 증상들이며, 이 중 피로감이 가장 먼저 나타나 가장 늦게까지 지속되며, 대부분의 환자들은 이 선에서 회복된다.
오	한		
식욕	감퇴		
오심(구토)		}	顯症患者로 전체 바이러스肝炎患者의 50% 미만에서 경험하는 증상이다.
피로	감		
황	달		
간	장	비	대

바이러스性肝炎은 임상 진단과 동시 실험실 진단으로 혈청학적 시험을 하여 확진과 아울러 의사의 지시에 따라 사후 조치를 취하는 것이 중요하다. ☐

##### • 눈 증상

눈에 통증, 눈물을 흘림, 결막염, 각막염 및 각막상피미란, 角膜白濁

※ 흡입했을 때는 폐장염을 일으킬 수 있다.

##### (3) 치료법

• 경구 섭취의 경우 : 전항 4.5의 처치를 한다.

##### • 눈 증상

① 각막증상에는 비타민 B<sub>2</sub>의 點眼, 연고의 사용

② 각막미란형성에는 비타민 B<sub>2</sub> 점안, 연고 및 항생물질연고의 사용, 치료된 후에는 스테로이드연고 사용