

소아 만성 B형 간염 환자에서 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병용 투여의 치료 효과

전남대학교 의과대학 소아과학교실

류나은 · 김병주 · 마재숙 · 황태주

Therapeutic Efficacy of Prednisolone Withdrawal Followed by Recombinant α Interferon in Children with Chronic Hepatitis B

Na Eun Ryu, M.D., Byung Ju Kim, M.D., Jae Sook Ma, M.D. and Tai Ju Hwang, M.D.

Departement of Pediatrics, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy of interferon alpha therapy with or without prednisolone in children with chronic hepatitis B.

Methods: Twenty-eight children (22 boys, 6 girls, mean age 130 months) had seropositive results for HBsAg, HBeAg and HBV DNA; 11 had chronic persistent hepatitis and 17 had chronic active hepatitis. The patients were divided into two groups depending upon their inflammatory activity on liver biopsy, pretreatment serum ALT levels and HBV DNA levels. Fourteen children (group 1: chronic active hepatitis, ALT \geq 100 IU/L and HBV DNA \leq 100 pg/300 μ L) received interferon alpha 2a 5 MU/m² of body surface three times weekly for 6 months. Fourteen children (group 2: chronic persistent hepatitis or chronic active hepatitis with ALT < 100 IU/L or HBV DNA > 100 pg/300 μ L) received prednisolone in decreasing daily doses of 60 mg/m², 40 mg/m², and 20 mg/m², each for 2 weeks, followed after 2 weeks by interferon alpha 2a on the same schedule. At the end of therapy, 3 end points were analyzed: HBeAg seroconversion, serum ALT normalization rate and clearance of serum HBV DNA.

Results: At the end of treatment, HBe antigen-to antibody seroconversion was higher but not more significant in group 1 than group 2 (71.4% vs. 50.0%). Only one patient in group 2 who lost HBeAg, also cleared HBsAg. ALT normalization was similar in both groups (64.3% in group 1 vs. 55.6% in group 2). Clearance of serum HBV DNA was observed in 78.6% of patients in group 1 and 64.3% in group 2, but no significant differences. Complete response was similarly achieved in both groups (57.1% in group 1 vs. 50.0% in group 2). Interferon alpha therapy with prednisolone priming was well tolerated and all children finished therapy.

Conclusion: The combined therapy with prednisolone followed by interferon alpha may be

접수 : 1999년 7월 16일, 승인 : 1999년 9월 7일

책임저자 : 류나은, 501-757, 광주광역시 동구 학동 8번지, 전남대학교병원 소아과

Tel: 062) 220-6646, Fax: 062) 222-6103

safe and effective in inducing a serological and biochemical remission of the disease in approximately 50% of children with chronic hepatitis B and with a high level of viral replication and less active disease. However, a controlled study should be performed to confirm these results. (J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 2: 169~177)

Key Words: Chronic hepatitis B, Interferon, Prednisolone, Children

서 론

우리 나라에서 B형 간염 바이러스 표면 항원(HBsAg)의 양성률은 성인에서 9~18%, 소아에서 5%로 다른 국가에 비해 비교적 높은 편이다¹⁻³⁾. 이렇게 B형 간염 바이러스 표면 항원의 양성률이 높은 지역에서는 산모로부터 신생아로 전파되는 수직 감염이 문제가 되는데, 수직 감염을 받은 신생아는 출생 후 적절한 처치가 이루어지지 않으면 90% 이상이 임상적으로 회복하지 못하고 만성 보유자가 된다. 만성 B형 간염 환자는 지속적인 바이러스 증식으로 인해 B형 간염 바이러스를 전파시키는 감염원으로 작용하고, 궁극에는 간 경변증과 원발성 간암이 발생할 수 있기 때문에 이에 대한 조기 치료는 중요하다.

만성 B형 간염 환자에서 B형 간염 바이러스의 증식을 종식시킬 목적으로 여러 약제들이 치료에 시도되고 있지만, 1992년 FDA에서 공인 받은 알파 인터페론이 가장 널리 이용되고 있다.

알파 인터페론을 만성 B형 간염 환자에 투여하면 일부 환자에서 혈청 아미노전이효소(alanine aminotransferase; ALT)치의 정상화와 B형 간염 바이러스 "e" 항원(HBeAg) 및 HBV DNA의 음전화가 이루어지는데^{4,5)}, 이런 효과는 대상 환자, 투여 방법, 투여 기간 및 추적 관찰 기간에 따라 차이가 있으나, 성인에서는 30~40%인 것으로 알려져 있고^{6,7)}, 소아에서도 성인과 비슷한 치료 결과들이 보고되고 있다⁸⁾. 일반적으로 만성 B형 간염 환자 중 치료 전 혈청 ALT치가 높은 환자, 혈청 HBV DNA

치가 낮은 환자, 간 조직 검사 상 염증의 정도가 심한 환자, 감염된 기간이 짧은 환자 및 성인에서 감염된 경우에는 알파 인터페론 단독 투여로 좋은 효과를 기대할 수 있다^{6,7,9,10)}. 그러나 면역 체계가 미성숙한 시기인 어린 나이에 B형 간염 바이러스에 감염되면 바이러스의 증식은 활발하여 높은 혈청 HBV DNA치를 나타내지만 낮은 혈청 ALT치를 보여 감염 활성도는 낮은 즉 면역학적으로 관용(immunologic tolerance)을 장기간 보이는데, 이런 시기에 인터페론을 투여하면 그 효과는 적다¹¹⁾.

만성 B형 간염 환자에 단기간 스테로이드를 투여한 후 중단하면, 면역 반동(immunologic rebound) 현상이 나타나 일시적으로 혈청 ALT치의 상승 및 혈청 HBV DNA치의 감소를 보인다¹²⁾. 이와 같은 스테로이드 이탈 요법은 면역학적인 관용을 보이는 만성 B형 간염 환자에서 이를 극복하여 알파 인터페론의 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다. Cohard 등¹³⁾은 성인 만성 B형 간염 환자에서 혈청 ALT치가 높은 환자는 스테로이드 병합 요법이 인터페론 단독 투여보다 더 나은 효과를 보이지 않았으나, 혈청 ALT치가 낮은 환자군에서 스테로이드 병합 요법이 HBeAg의 음전화를 증가시킬 수 있음을 보고하였다. Utili 등¹⁴⁾은 소아 만성 B형 간염 환자에서 스테로이드 병합 요법은 바이러스 증식이 낮은 환자에서는 HBeAg의 음전화에 효과적이고 안전한 치료법이나, 바이러스 증식이 활발한 환자에서는 효과가 없음을 보고하여 만성 B형 간염 환자에서 스테로이드 이탈 요법 후 알파 인터페론 투여 시 그 효과는 보고자마다 차이를 보여 아직까지 논란이 되고 있다.

이에 저자들은 소아 만성 B형 간염 환자 중 간 조직 검사 상 만성 활동성 간염을 보이고, 치료 전 혈청 ALT치가 높고, 혈청 HBV DNA치가 낮은 환아에게는 알파 인터페론을 단독 투여하고, 간 조직 검사 상 만성 지속성 간염을 보이거나, 만성 활동성 간염이면서 치료 전 혈청 ALT치가 낮은 경우 또는 혈청 HBV DNA치가 높은 환아에게는 스테로이드 이탈 요법 후 알파 인터페론을 투여하여 그 치료 효과를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 1월부터 1997년 12월까지 만 2년간 전남 대학교 병원 소아과에 내원하여 6개월 이상혈청 HBsAg과 HBeAg이 양성이고, 간 조직 검사 상 만성 B형 간염으로 진단된 환자 중 항 바이러스 치료를 받은 기왕력이 없으며, 비교적 양호한 간기능 (혈청 총 빌리루빈: 정상 범위, 혈청 알부민: 3.0 g/dL 이상, prothrombin time: 3초 이하 지연)을 보이고, 말초 혈액 검사 상 백혈구 3,000/mm³ 이상, 혈색소 12.0 g/dL 이상 및 혈소판 100,000/mm³ 이상인 28명을 대상으로 하였다.

2. 치료군의 분류 및 치료 방법

간 조직 검사 상 만성 활동성 간염이면서 혈청 ALT치가 100 IU/L 이상이고 혈청 HBV DNA치가 100 pg/300 μ L 이하인 14명의 환자를 group 1로 하여 이들에게는 알파 인터페론을 체표면적(m²)당 5백만 단위를 1주일에 세 번씩 6개월간 피하 주사 하였다. 조직 검사 상 만성지속성 간염인 경우와 만성 활동성 간염이면서 혈청 ALT치가 100 IU/L 미만 또는 혈청 HBV DNA치가 100 pg/300 μ L 초과한 환아 14명은 group 2로 하여 이들에게는 prednisolone을 60 mg/m², 40 mg/m², 20 mg/m²을 2주일씩 감량하면서 총 6주 동안 복용한 후 2주 동안 휴약 기간을 두고 관찰한 후 알파 인터페론을 group 1과 같은 방법으로 6개월간 투여하였다. 스테로이드의 복용은 외래에서 시행하였고, 알파 인

터페론의 투여시 첫 1주간은 입원하여 투여하였으며, 발열 등의 부작용을 줄이기 위해 투여 첫 2~3주간 아세트아미노펜으로 전 처치한 후 인터페론을 투여하였다.

3. 반응의 정의

치료에 대한 반응은 6개월간의 알파 인터페론 투여가 종료되는 시점에서 판단하였다. 완전 반응은 혈청 HBsAg의 소실 여부와 무관하게 HBeAg의 음전화 및 항 HBe 항체의 양전화, 혈청 ALT치의 정상화 그리고 혈청 HBV DNA치가 음성화된 경우로 정의하였다. 부분 반응은 혈청 ALT치의 정상화 또는 혈청 HBV DNA치의 음성화를 보인 경우로, 무반응은 지속적으로 혈청 ALT치의 상승을 보이고 혈청 HBsAg과 HBV DNA치가 양성인 경우로 각각 정의하였다.

4. 혈청 검사

혈액 검사는 치료 시작 전에 그리고 스테로이드 투여 시는 2주 간격으로, 인터페론 투여 시는 첫 1개월간은 2주 간격으로 그후로는 1개월 간격으로 시행하였다. 생화학적 간기능 검사인 혈청 아미노전이효소(aspartate aminotransferase: AST, alanine aminotransferase; ALT)는 자동 분석기(autoanalyzer)에 의한 효소 반응 속도법으로 측정하였고, B형 간염 바이러스 혈청 표지자 검사(HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBe IgM)는 효소 면역법(EIA; Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA)으로 제조원의 방법에 따라 검사하였다. 혈청 HBV DNA 검사는 molecular hybridization법을 이용하여 측정하였으며 측정치가 1 pg/300 μ L 미만일 때 음성으로 판정하였다.

5. 통계 처리

Pearson Chi-square와 Fisher's exact test를 시행하여 P 값이 0.05 이하일 때 통계적 의의를 부여하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

Group 1에서 치료 시작 시의 평균 연령은 144.1 개월이었고, 혈청 ALT치는 299.9 IU/L, 혈청 HBV DNA치는 49.3 pg/300 μ L이었다. Group 2에서 평균 연령은 112.1개월, 혈청 ALT치는 85.6 IU/L, 혈청 HBV DNA치는 524.3 pg/300 μ L이었다. 간 조직 검사 상 group 1은 14명 모두 만성 활동성 간염이었고, group 2는 만성 활동성 간염이 3명, 만성 지속성 간염이 11명이었다. 모친이 HBsAg 양성이었던 환아는 group 1에서 9명, group 2에서 6명으로

대상 환자 28명 중 15명(53.6%)에서 수직 감염이 의심되었다. 연령, 혈청 ALT치, 혈청 HBV DNA치 및 조직 검사 소견이 두 군간에 유의한 차이를 보였다(Table 1).

2. 치료 결과

(1) 혈청 HBeAg의 음전화, 혈청 ALT치의 정상화 및 혈청 HBV DNA 음전화: HBeAg의 음전과 항 HBe 항체의 양전은 group 1에서는 각각 10명(71.4%)에서, group 2에서는 각각 7명(50.0%)에서 관찰되었다. 전체적으로 볼 때 HBeAg의 음전과 항 HBe 항체의 양전은 대상 환자 28명중 17명(60.7%)에서, 혈청 HBsAg의 음전은 group 2 환자

Table 1. Clinical and Laboratory Features of Patients with Chronic Hepatitis B at the Entry into the Therapy

Variables	Group 1 (n=14)	Group 2 (n=14)	Total (n=28)	p value [†]
Sex (M : F)	9 : 5	13 : 1	22 : 6	NS
Age (months)*	144.1±17.8 (95~169)	112.1±49.2 (21~192)	130.6±38.4 (21~192)	0.039
ALT (IU/L)*	299.9±215.3 (111~751)	85.6±71.0 (16~273)	197.0±193.6 (16~751)	<0.001
HBV DNA* (pg/300 μ L)	49.3±33.1 (4~100)	524.3±1064 (4~4,000)	295.7±790.6 (4~4000)	0.016
Histology CAH : CPH	14 : 0	3 : 11	17 : 11	<0.001

CAH: chronic active hepatitis, CPH: chronic persistent hepatitis, NS: not significant, *: Values presented as mean±SD (range), [†]: compare group 1 with group 2

Table 2. Outcome of the Patients at the End of Interferon Therapy

	Group 1 (n=14) (%)	Group 2 (n=14) (%)	Total (n=28) (%)	p value [†]
Loss of serum HBeAg	10 (71.4)	7 (50.0)	17 (60.7)	NS
Seroconversion to anti-HBe	10 (71.4)	7 (50.0)	17 (60.7)	NS
Loss of serum HBsAg	0 (0)	1 (7.1)	1 (3.6)	-
Normalization of ALT	9 (64.3)	5 (55.6)	14 (60.8)	NS
Loss of serum HBV DNA	11 (78.6)	9 (64.3)	20 (71.4)	NS

NS: not significant, [†]: compare group 1 with group 2

중 1명에서만 관찰되었다. 혈청 ALT치의 정상화는 group 1에서 9명(64.3%), group 2에서는 비정상 수치를 보인 9명 중에서 5명(55.6%)으로 두 군간에 차이는 관찰되지 않았으며, 전체 대상 환자 28명 중 ALT치가 정상 범위 이상으로 상승을 보인 23명 중 14명(60.8%)에서 정상화되었다. 혈청 HBV DNA치의 음전화는 group 1에서 11명(78.6%), group 2에서 9명(64.3%)으로, 총 대상 환자 중 20명(71.4%)에서 관찰되었다. 두 군간에 HBeAg의 음전율, ALT치의 정상화율 및 HBV DNA치의 음성화율에 있어서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

(2) 치료에 대한 반응: 본 연구에서 정의한 치료 반응에 대한 평가를 보면 group 1에서 완전 반응은 8명(57.1%), 부분 반응은 3명(21.4%), 무반응은 3명(21.43%)이었고, group 2에서 완전 반응은 7명(50.0%), 부분 반응은 2명(14.3%), 무반응은 5명

(35.7%)으로 두 군간에 통계학적 유의한 차이는 없었다. 전체 대상 환자에서 완전 반응은 15명(53.6%), 부분 반응은 5명(17.9%), 무반응은 8명(28.6%)이었다(Table 3).

(3) 감염 경로에 따른 치료 반응: 모친이 B형 간염 바이러스 만성 보유자인 경우는 group 1에서 9명, group 2에서 6명으로 대상 환자 28명중 15명에서 수직 감염이 의심되었다. 수직 감염이 의심된 환자에서 완전 반응은 8명(53.3%), 부분 반응은 3명(20.0%), 무반응은 4명(26.7%)이었고, 수평 감염이 의심된 13명에서 완전 반응은 7명(53.8%), 부분 반응은 2명(15.4%), 무반응은 4명(30.8%)으로 감염 경로에 따른 치료 효과는 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

(4) 성별, 간 조직 검사 소견, 혈청 ALT치 및 혈청 HBV DNA치에 따른 반응: 22명의 남아에서 완전 반응은 11명(50.0%), 부분 반응은 3명(13.6%), 무반응은 8명(36.4%)이었고, 6명의 여아 중 완전 반응은 4명(66.7%), 부분 반응은 2명(33.3%)이었고 완전 반응을 보인 여아 중 1명에서 혈청 HBsAg이 음성화되었다.

간 조직 검사 상 만성 활동성 간염을 보인 17명 중 완전 반응은 9명(52.9%), 부분 반응은 4명(23.5%), 무반응은 4명(23.5%)이었고 만성 지속성 간염을 보인 11명 중 완전 반응은 6명(54.5%), 부분 반응은 1명(9.1%), 무반응은 4명(36.4%)이었다.

치료 전 혈청 ALT치가 100 IU/L 이상이었던 17

Table 3. Response to Treatment at the End of Interferon Therapy

	Group 1 (%)	Group 2 (%)	Total (%)
No. of patients	14	14	28
Complete response	8 (57.1)	7 (50.0)	15 (53.6)
Partial response	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (17.9)
No response	3 (21.4)	5 (35.7)	8 (28.6)

Table 4. Response to the Antiviral Therapy According to the Mode of Transmission

	Group 1		Group 2		Total	
	VT (n=9)	HT (n=5)	VT (n=6)	HT (n=8)	VT (n=15)	HT (n=13)
Complete response	5	3	3	4	8	7
Partial response	2	1	1	1	3	2
No response	2	1	2	3	4	4

VT: vertical transmission (patient's mother positive for serum HBsAg), HT: horizontal transmission (patient's mother negative for serum HBsAg), Difference among the therapy and the modes of transmission were statistically not significant

명 중 완전 반응은 9명(52.9%), 부분 반응은 3명(17.6%), 무반응은 5명(29.4%)이었고 100 IU/L 미만인 11명 중 완전 반응은 6명(54.5%), 부분 반응은 2명(18.2%), 무반응은 3명(27.3%)이었다.

치료 전 혈청 HBV DNA치가 100 pg/300 μL 이하인 22명 환자에서 완전 반응은 13명(59.1%), 부분 반응은 4명(18.2%), 무반응은 5명(22.73%)이었고, 혈청 HBV DNA치가 100 pg/300 μL 초과한 환자 6명중 완전 반응은 2명(33.3%), 부분 반응은 1명(16.7%), 무반응은 3명(50.0%)이었다(Table 5).

3. 치료의 부작용

알파 인터페론 투여 초기에 대부분 환자에서 아세트아미노펜으로 전 처치 후 투여하였음에도 불구하고 발열을 보였지만, 투여 시작 2~3주 후부터 발열은 관찰되지 않았다. 그 외에 근육통, 식욕부진, 전신 피로감, 탈모증, 일시적인 골수 기능 저하 등이 관찰되었으나, 투여량을 감량하거나 투여를 중단할 정도의 부작용은 발생하지 않았고, 모든 환자에서 6개월간 안전하게 알파 인터페론을 투여할 수 있었다. 또한 스테로이드 투여에 의해 발생할

수 있는 간기능의 악화와 같은 심각한 부작용 등도 관찰되지 않았다.

고 찰

인터페론은 바이러스 감염 시 숙주 세포에서 생성되는 물질로 생성되는 세포의 종류에 따라 단핵구(mononuclear phagocyte)에서 생성되는 알파 인터페론, 섬유아세포에서 생성되는 베타 인터페론, T 림프구에서 생성되는 감마 인터페론이 있다. 인터페론은 세포 내의 2'5'-oligoadenylate synthetase 등의 효소를 활성화시켜 oligonucleotides를 생성하여 감염된 세포 내에 존재하는 바이러스 mRNA 합성을 억제하는 항 바이러스 작용과 감염된 세포의 세포막에 제1형 조직 적합 항원의 표현을 증폭시켜 세포 독성 T 림프구와 자연매개살해세포(natural killer cell)를 활성화시켜 감염된 세포를 파괴하는 면역 조절 효과가 있다¹⁵⁾. 1976년 Greenberg 등¹⁶⁾은 알파 인터페론이 B형 간염 바이러스의 증식을 억제할 수 있다고 처음 보고하였고, 지속적으로 장기간 투여할 경우 치료 효과가 있을 것으로 기대하였다. 더욱이 최근 유전공학의 발달로 순도가 높은 재 조합형 인터페론의 대량 생산이 가능해짐에 따라서 전세계적으로 광범위한 임상 연구가 이루어져 그 치료 효과가 보고되고 있다.

만성 B형 간염의 치료에 있어서 인터페론 투여에 따른 항 바이러스 효과는 혈청 HBV DNA 및 HBeAg의 지속적 소실과 혈청 DNA polymerase의 활성도의 저하, 간기능 검사의 호전 등으로 간접적으로 알 수 있다. 서구 및 국내의 성인 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료 효과는 약 10~60%로 보고자마다 차이가 많다. 그러나 HBeAg의 자연 음전율이 11~18% 정도인 것으로 볼 때, 일반적으로 만성 B형 간염에 대한 효과는 40% 전후로 보고 있다^{17,18)}. 소아에서는 성인에 비해 만성 B형 간염의 빈도가 상대적으로 적은 관계로 알파 인터페론의 효과에 관한 보고가 드물며, Lai 등¹⁹⁾과 La Banda 등²⁰⁾의 중국 및 스페인 소아를 대상으로 한 보고에서는 30% 전후의 효과를 보였다. 본

Table 5. Response to the Antiviral Therapy According to Various Clinical and Laboratory Features

	Response (complete/partial/no)		
	Group 1	Group 2	Total
Sex			
Male	5/1/3	6/2/5	11/3/8
Female	3/2/0	1/0/0	4/2/0
Histology			
CAH	8/3/3	1/1/1	9/4/4
CPH	-	6/1/4	6/1/4
Initial ALT			
<100 IU/L	-	6/2/3	6/2/3
≥ 100 IU/L	8/3/3	1/0/2	9/3/5
Initial HBV DNA			
≤ 100 pg/300 μL	8/3/3	5/1/2	13/4/5
> 100 pg/300 μL	-	2/1/3	2/1/3

연구에서는 만성 활동성 간염이고 혈청 HBV DNA치가 낮은 경우(<100 pg/300 µL), 혈청 ALT치가 높은 경우(정상의 2.5배 이상 상승되어 있는 경우)에 인터페론 단독 투여 시 환자의 약 57%에서 완전 반응을 보였다. 만성 지속성 간염이거나 만성 활동성 간염이면서 HBV DNA치가 높은 경우(>100 pg/300 µL)나 혈청 ALT치가 낮은 경우(ALT < 100 IU/L)에 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병합 투여시 완전 반응은 환자의 50%에서 보였다.

인터페론에 대한 치료 반응은 치료 대상에 따라 차이가 있어 남자보다 여자인 경우, 감염 기간이 짧을수록, 조직학적으로 만성 활동성 간염과 같이 조직학적 활성도가 높을수록, 치료 전 ALT치가 높거나 HBV DNA치가 낮을수록 치료 반응이 좋다고 한다⁶⁻¹⁰. Lok 등²¹은 중국인 환자를 대상으로 정상 ALT치를 갖는 보유자, 특히 소아에서는 인터페론 치료 효과가 전혀 없었으나 높은 ALT치를 보이는 환자에서는 서양인들과 비슷한 효과를 보인다고 하여 혈청 ALT치를 가장 중요한 요소로 제시하였다. 본 연구에서 group 1은 인터페론 단독 요법으로 치료하고, group 2는 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병합 투여를 하여 완전히 같은 입장에서 비교하기에는 문제가 있으나, 본 연구에서 혈청 ALT치가 인터페론 치료의 예측 인자로서 통계학적 의의는 없는 것으로 보였다.

3개월 이상 동안 알파 인터페론의 투여에도 30%에서만 HBeAg과 HBV DNA의 소실 효과를 관찰할 수 있기 때문에 Perrillo 등^{12,22}은 항 바이러스 효과를 높이기 위해 다른 약제와 병합 요법을 시도하였는데, 특히 단기간의 스테로이드 이탈 요법은 급성 간염에서와 같이 일시적으로 혈청 아미노전이효소의 상승과 HBV DNA와 HBV polymerase의 일시적인 감소를 보이는 면역 반응 현상을 일으킨다고 보고하였다. 그리고 치료 전 ALT치가 100 IU/L 미만으로 낮은 환자에서 스테로이드 이탈 요법 후에 인터페론의 병용 치료시 HBeAg의 소실율이 44%, ALT치의 정상화율이 50%를 보인 반면 인터페론 단독 요법에서 HBeAg 음성률은 19%, ALT치의 정상화율은 14%를 보여 스테로이

드 이탈 요법 후 인터페론 병합 요법이 인터페론 단독 치료에 비해 효과가 있었으나, 치료 전 ALT치가 높았던 환자에서는 양 치료간에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Cohard 등¹³은 AST치가 낮은 군에서 스테로이드 투여 후 인터페론 병합 요법이 HBeAg의 소실률을 더 높였다고 하였다. Hirai 등²³은 만성 B형 간염 환자에서 스테로이드 투여 중 인터페론과 2'5'-adenylate synthetase가 감소되나 중단 후에 인터페론과 2'5'-adenylate synthetase가 증가하면서 뒤이어 ALT치의 상승이 뒤따르는 현상을 관찰하여 이는 마치 만성 B형 간염 환자의 자연 경과 중 HBeAg이 음전되기 전에 일시적으로 ALT치의 상승이 나타나는 현상과 유사한 양상으로 스테로이드 이탈에 따른 면역 반응 효과로 개체 면역 반응을 자극하여 바이러스를 소멸시킬 수 있을 것으로 보고하였다. 이에 반해 Guan 등²⁴은 간 조직 검사 상 미세 간 병변을 보이고, 감염 초기 단계인 만성 B형 간염 보균자에서 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병합 투여 시 그 치료 효과가 없다고 보고하여 아직까지 스테로이드의 유효성에 대한 논란이 많다.

알파 인터페론 투여에 따른 부작용은 발열, 근육통, 식욕부진, 전신 피로감, 탈모증, 골수 기능 저하 등이 올 수 있으나, 본 연구에서 투여량을 감량시킬만한 부작용은 발생하지 않았으며, 대부분 투여 초기 발열, 복통, 근육통이 관찰되었다. 또한 스테로이드 투여에 의한 간기능의 악화와 같은 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 인터페론 치료에 반응이 좋지 않을 것으로 예상되는 만성 지속성 간염이거나 만성 활동성 간염이면서 ALT치가 낮은 경우 또는 HBV DNA치가 높은 경우에 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병용 투여는 비교적 효과적이고 안전한 치료법으로 생각된다. 이에 대한 올바른 평가를 위해서 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 비교 연구가 필요하리라 생각되며, 향후 치료 효과에 대한 장기적인 추적 관찰 또한 필요하리라 사료된다.

요 약

목 적: 소아 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료 효과는 보고자마다 차이가 있으나 30~40%로 알려져 있다. 그러나 만성 지속성 B형 간염, 혈청 ALT치가 낮은 경우나 혈청 HBV DNA치가 높은 소아 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론 단독 투여 시 그 치료 효과는 더 낮다고 보고되고 있다. 이에 저자들은 알파 인터페론 단독 투여 시 치료 효과가 낮다고 알려진 소아 만성 B형 간염 환자에 prednisolone 이탈 요법 후 인터페론 병용 투여 시 그 치료 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 1996년 1월부터 1997년 12월까지 전남대학교병원 소아과에 내원하여 만성 B형 간염으로 진단받은 28명을 대상으로 하였다. 대상 환자 중 간 조직 검사 상 만성 활동성 간염을 보이고 혈청 ALT치가 100 IU/L 이상이고 혈청 HBV-DNA치가 100 pg/300 μ L 미만인 14명(group 1)은 알파 인터페론을 체표면적(m^2) 당 5백만 단위를 6개월 동안 주 3회 단독 투여하였다. 조직 검사 상 만성 지속성 간염인 경우와 만성 활동성 간염이면서 혈청 ALT치가 100 IU/L 미만 또는 혈청 HBV DNA치가 100 pg/300 μ L 초과한 14명(group 2)은 prednisolone을 60 mg/ m^2 , 40 mg/ m^2 , 20 mg/ m^2 으로 각각 2주씩 6주간 경구 투여하고 2주간 휴약 기간을 가진 후 알파 인터페론을 group 1과 같은 방법으로 투여하였다. 치료에 대한 반응은 인터페론 투여가 종료되는 시점에서 완전반응(항 HBe 항체의 양전화, 혈청 ALT 정상화 및 혈청 HBV-DNA 음성), 부분반응(혈청 ALT 정상화 또는 혈청 HBV-DNA 음성) 및 무반응으로 평가하였다.

결 과:

1) 대상 환자의 평균 연령은 130.6개월(21~192개월)이었고, 남아는 22례, 여아는 6례이었다. 만성 지속성 간염은 11례, 만성 활동성 간염은 17례이었고, 15명의 환자에서 모친이 B형 간염 바이러스 만성 보유자이었다.

2) Group 1에서 평균 연령은 144.1개월(97~169개월), 남아 9명, 여아 5명, 혈청 ALT 299.9 \pm 215.3 IU/L, HBV-DNA 49.3 \pm 33.1 pg/300 μ L이었고, group 2에서 평균 연령은 112.1개월(21~192개월), 남아 13명, 여아 1명, 만성 지속성 간염 11명, 만성 활동성 간염 3명, 혈청 ALT 85.6 \pm 71.0 IU/L, HBV-DNA 524.3 \pm 1064 pg/300 μ L이었다.

3) Group 1에서 항 HBe 항체 양전은 10례(71.4%)에서, 혈청 ALT는 9례(64.3%)에서 정상화되었고, HBV-DNA는 11례(78.6%)에서 음성화되었다. Group 2에서 항 HBe 항체 양전은 7례(50.0%)에서, 비정상 수치를 보인 9명의 환자 중 5명(55.6%)이 ALT의 정상화를 보였고, HBV-DNA는 9례(64.3%)에서 음성화되었다. 두 군간의 항 HBe 항체의 양전율, ALT치의 정상화율, HBV DNA치의 음성화율에 있어서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

4) Group 1에서 완전반응은 8례(57.1%), 부분반응은 3례(21.4%), 무반응은 3례(21.4%)이었고, group 2에서는 완전반응 7례(50.0%), 부분반응 2례(14.3%), 무반응 5례(35.7%)으로 두 군간의 통계학적 유의한 차이는 없었다.

결 론: 소아 만성 B형 간염에 대한 치료로 인터페론 단독 요법으로 반응이 좋지 않을 것으로 예측되는 환자군에 스테로이드 이탈 요법 후 인터페론 병합 투여는 안전하고 효과적인 치료법으로 생각된다. 향후 치료 효과의 지속 여부에 대한 지속적인 관찰과 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 비교 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 최홍재, 김영수, 박계숙, 이상인, 문영명, 강진경 등. 한국인의 B형 간염 표지자 양성률에 관한 연구. 대한소화기병학회지 1983; 15: 163-71.
- 2) 전귀화, 김정주, 신동학, 윤성도. 경북 대구지역의 건강한 국교생과 중학생 및 산모에 있어서 HBsAg 보유율에 대하여. 소아과 1983; 26: 1118-25.
- 3) 황규근, 김원경, 김경태, 이정희. 부산지방 소아 입원 환자 및 유치원아의 간염 B항원과 항체의 출현빈도. 소아과 1984; 27: 61-9.

- 4) Hoofnagle JH. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 337-9.
- 5) Brook MG, Petrovic L, Meconald JA, Scheuer PJ, Thomas HC. Histological improvement after antiviral treatment in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1989; 8: 218-25.
- 6) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liv Dis* 1985; 9: 240-8.
- 7) Perrillo RP. Interferon for hepatitis: US experience. *Gut* 1993; 34: 95-6.
- 8) Viola LA, Barrison IG, Coleman JC, Paradinas FJ, Fluker JL, Evans BA, et al. Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. Survey of 100 patients from Great Britain. *Lancet* 1981; 2: 1156-9.
- 9) Alexander GJ, Brahm J, Fagan EA, Daniels HM, Eddleston AL, Williams R. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987; 2: 66-9.
- 10) Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to α -interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761-3.
- 11) Botha JF, Rithie MJ, Dusheiko GM, Mouton HW, Kew MC. Hepatitis B virus carrier state in black children in ovamboland, role of perinatal and horizontal infection. *Lancet* 1984; 1: 1210-2.
- 12) Perrillo R, Regenstein F, Peters M, De Schryver-Keckskemeti K, Bodicky CJ, Campbell CR, et al. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1988; 109: 95-100.
- 13) Cohard M, Poynard T, Muthurin P, Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect metanalysis. *Hepatology* 1994; 20: 1390-8.
- 14) Utili R, Sagnelli E, Galanti B, Aprea L, Cesan G, Digilio L, et al. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a-interferon: A controlled, randomized study. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 327-30.
- 15) Peter M, Davis GL, Doodley JS, Hoofnagle JH. The Interferon system in acute and chronic viral hepatitis. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 453-67.
- 16) Greenberg HB, Pollard PB, Ludwig LI. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295: 517-21.
- 17) Scully LJ, Lever AML, Yap I. Identification of factors influencing response rate to antiviral therapy of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1986; 3: 291-9.
- 18) Dusheiko GM, Paterson AC, Pitcher L. Recombinant leukocyte interferon treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1986; 3: 199-207.
- 19) Lai CL, Wu PC. Interferon therapy of chronic hepatitis B virus infection in Chinese. *J Hepatol* 1986; 3: 209-15.
- 20) La Banda F, Ruzi MM, Careno V. Recombinant alpha 2-interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 250-1.
- 21) Lok ASF, Lai CL, Wu PC. Long-term follow up in a randomized controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patient with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1988; 2: 298-302.
- 22) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Payne J, Jacobson IM, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisolone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B: The hepatitis interventional therapy group. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-30.
- 23) Hirai N, Shimizu M, Morioka J, Hinoue Y, Tanaka N, Hattori N, et al. Activities of the interferon system in patients with HBe Ag-positive chronic hepatitis B during short-term steroid withdrawal therapy. *Liver* 1988; 8: 138-45.
- 24) Guan R, Ho KY, Yap I, Kang JY, Tan CC, Ng C, et al. Treatment of hepatitis B surface antigen carriers in the early stage of the infection using recombinant alpha interferon with steroid priming. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 535-40.