

B형 간염바이러스가 유발하는 간질환의 가족병태

이기준·조정효·조종관·손창규*

Chronic liver diseases following HBV carriers

Gi-Jun Lee, Jung-Hyo Cho, Jong-Gwan Cho, Chang-Gue Son.

Department of Internal medicine of Oriental medical Collage in Daejeon Univesity, Daejeon, Korea

Hepatitis B virus (HBV)는 전 세계적으로 약 3억 5천만 명이 만성적으로 보균하고 있으며, 한국에서도 보건의학적으로 가장 중요하여 높은 간암의 발병율과도 밀접한 관련이 있다. 최근에 와서 HBV가 유도하는 임상적 위험질환의 병태생리에 대해서 면역학적 지식의 발전을 바탕으로 이해가 깊어졌는데, 바이러스 자체보다는 인체의 다양한 면역반응이 질병의 경과에 더욱 중요하다. 이러한 사실로 한의학적 치료법의 과학적 연구는 만성 HBV 보균자들에게 효과적인 치료방법으로 적용될 것으로 기대될 수 있는데, 우선 여기서는 전형적으로 HBV와 관련해서 의학적 문제를 모두 가지고 있는 한 가족을 통해서 HBV에 대한 폭넓은 이해에 도움을 얻고자한다.

Key words: HBV, liver disease, hepatocellular carcinoma, Oriental medicine

서론

B형간염 바이러스는 전 세계적으로 3억 5천만 명이 감염되어있는 가장 흔한 세포내 기생체이다¹⁾. 이중에서 약 1/3이 만성 바이러스성 간염이나 간경화 혹은 간암과 같은 질환으로 발전할 수 있으며, 따라서 이러한 보균자를 관리하거나 치료하는 것은 병의 진행을 억제하기 위해서 가장 중요하다²⁾. 현재 인터페론이나 라미부딘과 같은 핵산유사체등이 일정한 치료효과를 가지고 있으나, 이들은 아직 낮은 치료 반응과 약물에 대한 내성 등의 원인으로 근본적 대책이 없는 실정이다³⁾. 한국에서 간질환은 5번째로 흔한 사망의 원이며, 이것은 전 인구의 56%에 달하는 B형간염 바

이러스 보균과 밀접한 관련이 있다⁴⁾. 특히 10만 명당 46.5명에 해당되는 간암(hepatocellular carcinoma)은 한국에서 의학적 문제가 되고 있다⁵⁾.

한편, 최근에 들어서 간염 바이러스 자체는 간에 직접적인 해를 가하지 않는 대신 바이러스와 면역계와의 상호 작용과정 및 염증성 싸이토카인들이 만성 간손상을 유발한다는 사실이 알려졌는데⁶⁾, 이는 한의학의 오랫동안 간장질환을 치유하는 기본 개념과 매우 유사하다. 따라서 면역학적 개념에서 발전하여온 한의학적 치료법들이 새로운 만성 간염 바이러스 환자들에게 희망을 줄 수 있길 바라며, 여기에서는 만성 바이러스성 간염을 좀더 이해하기 위하여 B형 간염 바이러스가 건강상의 커다란 문제를 유발한 한 가족을 통해 고찰해보고자 한다.

* 대전대학교 한의과대학 간계내과학교실
교신저자 손창규, ckson@dju.ac.kr
채택일 : 2005년 12월 11일

김씨 가족의 경우

김OO는 49세로 평소 많은 술을 마셨으며, 1986년도에 처음으로 만성 B형 간염 보균자인 것을 인지하였다. 이후 금주를 하고 제픽스를 복용하였는데, 1998년도 정기적인 신체검진에서 3cm 크기의 간내 종양을 발견하였다. 그는 화학색전술(TACE : transarterial chemoembolization)의 시술을 8차례 받았으며 이후 2002년까지 여러번의 재발에 따른 추각적인 색전술 치료를 받았다. 이전까지는 정상의 AFP와 함께 암이 없다는 판정을 받아오다가 새로운 2개의 종양이 발견되어 2004년에 11월에 고주파 치료(RITA: radiofrequency interstitial tissue ablation)를 받았다.

여러번의 재발에 따른 두려움과 한의학적 도움을 받고자 2005년 1월에 대전대 둔산 한방병원을 내원하였으며, 우리는 이 환자의 과거력과 가족력을 통해서 만성 B형 간염 바이러스가 유발하는 병태를 고찰 할 수 있었다. 김씨 가족의 간장질환 가족력은 아래 그림에 요약하였다. (그림 1.).

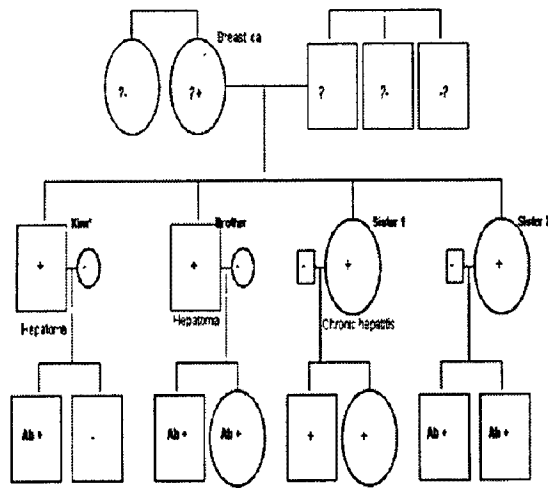


그림 1: 김씨의 가계도

□: male, ○: female, +: HBsAg positive, -: HBsAg negative, Ab+: HBsAb positive

고찰

수직감염 : 위의 그림에서 알 수 있듯이 김씨의 어머니는 58세에 유방암으로 사망하였다. 그러나 우

리는 그녀는 분명히 활동성 B형 간염 바이러스 보균자였을 것으로 여겨지는데, 이유는 4명의 자녀가 모두 보균자로 알려졌기 때문이다. 일반적으로 어머니가 출산 전에 활동성 B형 간염 바이러스 보균자라면(HBsAg-positive & HBeAg-positive), 태어난 아이가 본균자로 될 확률이 70-90%로 알려져 있다^{7,8)}. 이러한 전염 경로를 수직감염이라 하는데, 한국이나 동남아시아 국가에서 가장 심각하고 일반적인 전염 형태이다⁹⁾.

따라서 이의 예방은 가장 중요한 의학적 과제인데, 인체 항체(HBIG : 0.13ml/kg, 출생 직후와 12시간이후)와 백신 주사로 적절히 예방될 수 있는데, 약 90% 이상의 성공률을 보인다¹⁰⁾. 김씨의 가계도에서도 여형제 한명의 자식들은 산후 조리원에서 출산을 한 이유로 이에 대한 적절한 조취를 취하지 못하여서 두명의 자식이 모두 간염 보균자인 반면, 또 다른 여동생의 자식들은 모두 항체를 형성하고 있다.

B형 간염 바이러스성 간질환: B형 간염 바이러스는 직접 세포독성을 띄지 않으며, 단지 면역독성의 형태로 간세포가 파괴된다. 즉, 바이러스에 대한 인체 면역의 정도에 따라서 바이러스를 완전히 제거하던지 지속적인 염증 반응이 지속되게 되는 것이다^{11,12)}. 이러한 서로 틀린 결과는 인종이나 성별, 감염 시기, 바이러스의 유전자 타입, 개인의 면역반응에 따라 다양한 결과가 유발된다. 이 중에서도 특히 출생시나, 출생 후 1년 이내에 감염된 경우엔 만성화율이 90%로 주로 이러한 경우의 환자들이 만성 간질환(만성 간염, 간경화, 간암)으로 발전한다^{2,13)}.

김씨와 그의 한명의 남동생은 간암으로 발전되었으며, 또 다른 한 여동생은 만성 간염의 상태이고, 한명의 여동생은 혈청학적으로는 건강한 상태를 유지하고 있다. 일반적으로 80%의 간암 환자가 간경화를 동반하고 있는데¹⁴⁾, 이 가족은 누구도 아직 간경화를 가지고 있지 않으며, 아마도 이것은 간암의 발생률은 간경화적인 상태보다 바이러스를 보균하고 있던 시간의 정도와 비례한다는 새로운 주장과 부합하는 경우라 여겨진다^{15,16)}.

B형 간염 바이러스가 유발하는 간암 : 간암은 세계에서 네 번째로, 한국에서는 세 번째로 많은

발병률을 보이며, 약 85%가 매우 예후가 불량한 간세포성 간암이다^{17,18)}. 아직 어떻게, B형 간염 바이러스가 암을 유발하는지 불분명하지만 간내에 환경을 조성하고 원인 인자로서 작용한다고 보여진다¹⁹⁾. 즉, 많은 연구들이 바이러스와 혹은 바이러스가 가지고 있는 단백질들(HBx, PreS2/S, HBV spliced protein)이 간세포의 분열과 분화 및 세포사멸과 관계한다는 사실을 보여주었다²⁰⁾. 또한 면역 반응이 작용하는 복잡한 병리적 상태나, 혹은 바이러스가 간세포 유전자로 삽입되는 과정이 관여할 것이라는 보고도 있다²¹⁾.

김씨와 그의 남동생은 41세와 46세 때 간암이 발병하였는데, 이전에 그들은 만성 간염 바이러스 보균자 상태에 대해서 별로 주의를 기울이지 않았다. 그들은 과로와 스트레스에 시달렸으며, 각자가 정상 간기능 상태에서 3.5cm과 5.5cm 짜리 간암을 발견하였다. 의사들은 당시 외과적 수술보다는 색전술과 고주파 치료를 선택하였으며, 현재는 모두 MRI상에서도 종양이 발견되지 않았고 양호한 건강 상태를 유지하고 있다.

B형 간염 바이러스와 음주 : 무엇이 두 사람의 남자 형제와 두 명의 자매 사이의 커다란 병태 차이를 준 것일까? 여기에 대해 현재로서는 정확한 답을 할 수는 없으나, 남자가 여자보다 약 4배 정도의 높은 간암 발병률이 나타나는 통계와 같은 이유일 것이다. 더불어서, 비록 술 자체가 간암을 유발하는 인자라는 것에 대한 일부 상반된 견해들이 있으나, 일반적으로 음주가 간암의 발병을 촉진하고 또한 간암 발생을 100배 이상 높게 하는 간경화의 발병에 관여한다는 사실은 잘 알려져 있다¹⁵⁾.

김씨의 가족 경우에 두 남 형제는 음주를 하였고, 이들의 경우처럼 만성 B형 간염 보균자가 과음을 하는 경우엔 간암의 발생에 상호 상승작용을 한다는 연구 결과가 있다^{22,23)}.

한의학적인 치료 전략과 연구 : 김씨의 두 형제는 정기적으로 본원에서 치료를 받고 있으며, 주된 이유는 반복되었던 재발이나 향후 재발에 대한 염려 때문이다. 현재 그들은 매우 건강한 상태이며, 혈액학적, 영상의학적 결과에서 정상 소견인데, 그동안 항암단과 청간플러스 등을 처방하였다.

최근 많은 연구들이 B형 간염 바이러스의 제거나 간경화의 진행을 억제하기 위한 한의학적 약물 연구가 활발하게 진행되고 있는데^{24~26)}, 한편, 그러기에 앞서서 여전히 우리는 한방 처방과 간염 바이러스 그리고 인체간의 복잡한 상관관계를 좀더 이해할 필요가 있다. 그러기 위해서는 한의학계에서도 보다 과학적이고 체계적인 간염 바이러스 및 병태를 연구하고 학습할 필요가 있다고 여겨진다.

결 과

본 논문에서는 B형 간염 바이러스가 원인이 되어 다양한 의학적 병태를 보여주는 한 가족을 통해서, 바이러스성 간염의 전과 및 예방, 만성 간질환의 발전 및 간암의 발생, 음주와의 상관성 등에 대한 고찰을 하였다. 또한 이에 대한 한의학적 간단한 환자 관리 예를 들어서 향후 보다 효과적인 한의학적 치료법을 모색하고자 한다.

참고문헌

1. Lee, W.M., Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 1997. 337(24): p. 1733-45.
2. Michel, M.L., et al., Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine: from present to future. *Vaccine*, 2001. 19(17-19): p. 2395-9.
3. Levy, P., et al., Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1990. 12(3 Pt 1): p. 570-4.
4. KNSO, K.n.s.o., Koean motality and causes of death in 2003. 2004.
5. Park, J.W., [Hepatocellular carcinoma in Korea: introduction and overview]. *Korean J Gastroenterol*, 2005. 45(4): p. 217-26.
6. Perrillo, R.P., Acute flares in chronic

- hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*, 2001. 120(4): p. 1009-22.
7. Stevens, C.E., et al., HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol*, 1979. 3(3): p. 237-41.
 8. Xu, Z.Y., et al., Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics*, 1985. 76(5): p. 713-8.
 9. Hou, J., Z. Liu, and F. Gu, Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*, 2005. 2(1): p. 50-57.
 10. Lavanchy, D., Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, 2004. 11(2): p. 97-107.
 11. Missale, G., et al., Comparative pathogenesis of HBV and HCV. *Virus Res*, 2002. 82(1-2): p. 19-23.
 12. Rapicetta, M., C. Ferrari, and M. Levrero, Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol*, 2002. 67(3): p. 454-7.
 13. Hyams, K.C., Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis*, 1995. 20(4): p. 992-1000.
 14. Okuda, K., Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology*, 1992. 15(5): p. 948-63.
 15. Colombo, M., Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2001. 5(1): p. 109-22.
 16. Velazquez, R.F., et al., Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2003. 37(3): p. 520-7.
 17. Bosch, F.X., et al., Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 2004. 127(5 Suppl 1): p. S5-S16.
 18. Cheon JH, P.J., Park KW, et al., The Clinical Report of 1,078 Cases of Hepatocellular Carcinomas: National Cancer Center Experience. *Korea J Hepatol*, 2004. 10: p. 288-297.
 19. Brechot, C., et al., Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol*, 2000. 10(3): p. 211-31.
 20. Terradillos, O., et al., p53-independent apoptotic effects of the hepatitis B virus HBx protein in vivo and in vitro. *Oncogene*, 1998. 17(16): p. 2115-23.
 21. Michalopoulos, G.K. and M.C. DeFrances, Liver regeneration. *Science*, 1997. 276(5309): p. 60-6.
 22. Ganne-Carrie, N., et al., Effects of ethanol on hepatitis B virus Pre-S/S gene expression in the human hepatocellular carcinoma derived HEP G2 hepatitis B DNA positive cell line. *J Hepatol*, 1995. 23(2): p. 153-9.
 23. Yotsuyanagi, H., et al., Role of hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004. 28(8 Suppl Proceedings): p. 181S-185S.
 24. Cho JH, L.Y., Seo SH, Yoo HS, Lee YW, Choi WJ, Son CG, Cho CK, A Clinical Report about 57 Patients with Chronic Liver Disease. *J. Korean Oriental Medicine*, 2000. 21(4): p. 111-121.

25. Son CG, H.S., Cho CK, A Study on the Immune Modulation and Hepatoprotection of Gamichunggantang. J. Korean Oriental Medicine, 2003. 23(2): p. 28-38.
26. Chang, J.S., et al., Ethanol extract of Polygonum cuspidatum inhibits hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line. Antiviral Res, 2005. 66(1): p. 29-34.