

만성 B형간염환자의 재발 방지 및 삶의 질 향상을 위한 시스템 다이내믹스 모델 개발*

Understanding of the Hepatitis B virus via System Dynamics Model

백승운** · 최은옥*** · 김금순**** · 이명선***** · 곽상민*****
Paik, Seung Woon** · Choi, Eun Ok*** · Kim, Keum-Soon**** ·
Yi, Myungsun***** · Kwak, Sang-man*****

Abstract

A conceptual system dynamics model is developed to represent the dynamic mechanism between the number of hepatitis B virus and the defense system of the body. The simulation results shows that the model behaves within the reasonable ranges.

The developed conceptual model is a first attempt to quantify the dynamic mechanisms of the hepatitis B virus, where only feedback structures are considered without bio-organism data. The next step would be to incorporate the model with bio-organism theory and to carry out case studies to identify personal characteristics.

Since the current model is a conceptual model where quantitative results are not based on the sound background, the usage is limited only within the qualitative basis. It could be a effective educational tool for the patients. It also shows what-to-do lists in order to be used for forecast purposes.

* This study was funded by "the Korea Research Foundation Grant"
(KRF-2004-042-E00147) in 2004.

Keywords : 시스템다이내믹스 모델, 만성 B형 간염
system dynamics model, hepatitis B virus

- * 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음 (KRF-2004-042-E00147)
** 성균대학교 의과대학 소화기내과 교수, sw.paik@samsung.com
*** 인제대학교 의과대학 간호학과 부교수, 노인건강전략 연구소 연구원/ nurceo@inje.ac.kr
**** 서울대학교 간호대학 교수, kimks@snu.ac.kr
***** 서울대학교 간호대학 교수, donam@snu.ac.kr
***** 시스템스㈜, skwakmit@nate.com

I. 개요

만성 B형 간염의 예후 관련 인자에 많은 관심을 기울여 왔으며 B형 간염 자체와 관련된 정도, 지속기간, 성, 감염 당시 연령, 면역 기능, 다른 바이러스 감염이나 혹은 치료, 알콜 중독 등이 질병의 결과 (outcome)에 중요한 결정인자가 된다.

B형 간염은 주로 어머니에게서 신생아로 전염되는 수직감염, 성적 접촉, 마약 중독자, 주사 바늘을 다루는 치료진의 감염 등의 경로로 감염이 일어나는데 동아시아에 집중적으로 발병하고 있는 질환이다.

만성 B형 간염은 연간 5-10%가 자연적으로 바이러스의 복제능이 악화되며 이에 따라 간염도 완화되고 HBeAg이 소실되는 혈청 전환 시기를 경험하는데 이 시기 직전 일시적인 악화를 경험하기도 하지만 완화되면서 일생을 염증 없이 살 수 있다. 이러한 상태를 NIH에서는 비활동성 보유자(inactive carrier) 상태로 정의하고 있다.

만성 B형 간염 진행 및 악화는 바이러스의 증식이 원인이며 HBeAg의 소실에 따른 여러 가지 변화는 잘 알려져 있으며 치료시기가 빠를수록, 증식을 멈출수록 간경변증으로의 이행을 방지할 수 있고 따라서 간경변증에서 발생하는 간암으로의 예방도 가능하다. 채명중 등은 만성 B형 간염 환자에서 급성 악화의 원인은 자발적 악화가 84.9% (45예)로 많았다고 하였다. 정필진 등(2002)의 연구에서는 HBeAg 양성인 만성 B형 간염은 HBeAg 음성인 사람에 비해 섬유화 정도가 유의하게 심하였고 혈중 ALT치도 높았다. ALT와 조직학적 간염활동성 등급에는 유의한 상관관계를 보였다. 따라서 HBeAg seroconversion (음성) 상태에서의 유지 및 간기능 정상 상태를 지속하는 것이 중요하며 따라서 Follow up 관리가 필요하게 된다. 따라서 재발과 이에 영향을 미치는 요인을 규명하는 연구는 중요한 의미가 있다.

만성 B형 간염의 재발 요인은 연령이 어릴수록, 혈청 총 빌리루빈치가 정상인 경우, 그리고 e항원 음전 후 Lamivudine 투약기간이 길수록 재발빈도가 낮았다는 보고가 있다.

만성 B형 간염의 치료로는 Lamivudine, 혹은 Interferon, 혹은 Adefovir를 투약한다. Lamivudine 투약기간을 seroconversion 이후 6개월까지 하는 경우 재발율을 낮출 수 있다. Interferon은 치료 효과가 낮으며 우울증의 부작용이 있다.

본 논문에서는 B형 간염 바이러스의 감염 이후 신체 내에서 활성화되고 면역체계가 작동하는 시스템에 대해 시스템다이내믹스 기법을 활용하여 모델화 하여 시뮬레이션을 수행하여 보았다.

B형 바이러스에 대한 첫 번째 모델로서, 정확성 보다는 모델의 구조에 초점을 맞추었으며, 지금까지 다양한 시뮬레이션 결과 모델의 구조는 만성 B형 간염 환자 대부분에 적용될

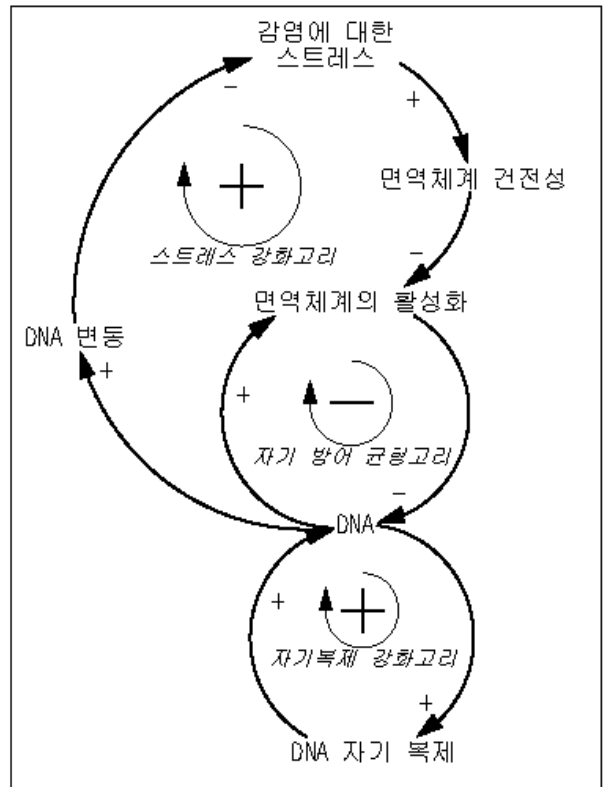
수 있는 구조를 가지고 있음을 확인하였다.

모델에 활용된 정량적 자료에 대한 근거의 부족으로 예측용으로 활용되기에는 무리가 있으나, 환자에 대한 교육 등에는 효과적으로 활용할 수 있을 것이며, 더 중요한 것은 앞으로 환자 개인별 모델을 만들기 위해 어떠한 점이 보강되어야 하는지 확인할 수 있었다는 점이다.

II. 모 델

1. 인과지도 작성

B형 간염 바이러스와 관련된 인과고리는 자기 복제에 의한 강화고리와 면역체계에 의한 자기 방어 균형 고리가 있다. 바이러스는 이분법에 의한 자기 복제를 하며 그 수는 DNA 수치에 비례하게 된다. DNA 복제를 통한 B형 간염 바이러스의 증식이 있게 되면 면역체계가 활성화 되고 HBV DNA 수를 억제하는 자기 방어 시스템이 작동하게 된다. 따라서 단위 체적당 간염 바이러스의 수를 나타내는 DNA의 변화는 이 두 개의 강화고리와 균형고리의 상대적 강도에 따라 결정된다. 한편, 스트레스에 의한 약간은 멀고 약한 강화고리도 존재하게 되는데, DNA의 변동에 따른 병에 따른 스트레스가 면역체계에 나쁜 작용을 할 수도 있다. 이 순환고리는 약하긴 하지만 강화고리라는 측면에서 사람에게 따라 중요한 역할을 할 수도 있다.

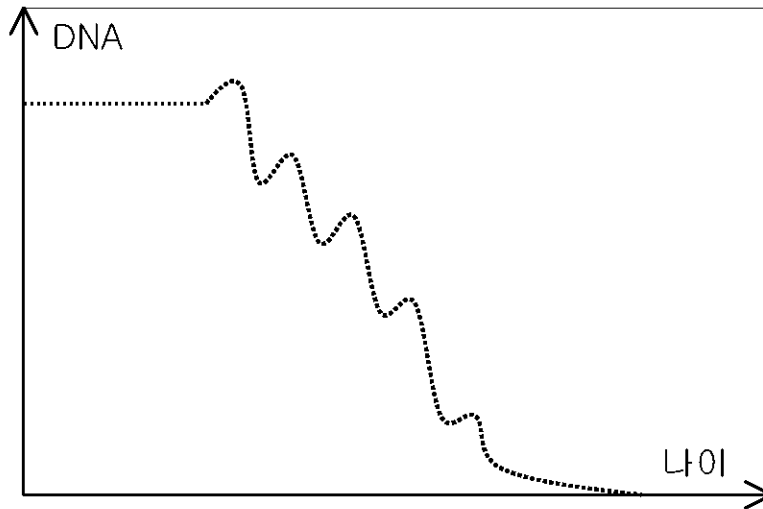


[그림 1] 인과지도

2. Reference Mode

다음 그림은 전형적인 우리나라 사람에 대한 HBV DNA 수치 변화에 대한 개념도이다.

감염 경로는 다양하지만 많은 경우 모체로부터 HBV 수직감염이 있게 되고 이후 HBV (Hepatitis B virus) DNA는 비활동성으로 존재하는 관용기를 거쳐 20 대 이후 활성화되고 신체의 면역체계와 약물요법의 영향으로 점차 증식이 억제하게 된다. 몸의 면역체계가 항상 최고의 수준을 유지하지 못해 일부 사람들은 그림과 같이 진동을 하며 감소하게 된다. 면역체계가 아주 강하면 그 진동기간이 짧아서 간에 미치는 해가 적지만, 면역체계가 건전하지 못하면 그 기간이 길게 되고 간에 무리를 주게 된다.



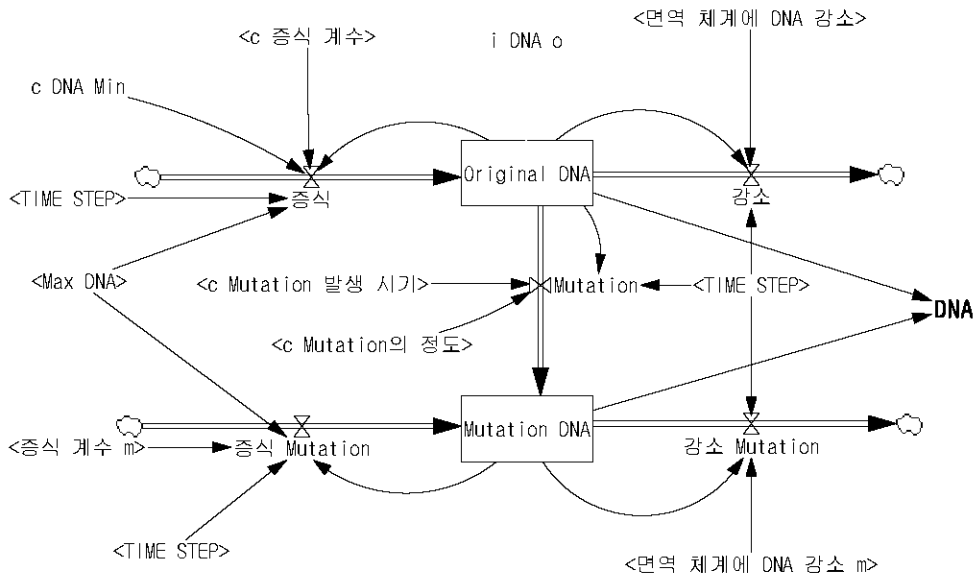
[그림 2] HBV DNA 수치 변화에 대한 개념도

돌연변이가 발생하게 되면 다시 HBV DNA 수치가 일시적으로 증가하게 되고, 이에 따른 면역체계의 대응 정도에 따라 또 다른 역동성이 발생하기도 한다.

3. 저항유량도

1) B형 간염 바이러스에 대한 저항 유량도

B형 간염 바이러스는 자기 복제에 의해 증식한다. 또한 면역체계와의 상관관계에 따라 돌연변이(mutation)가 발생하기도 하는데, 이러한 특성을 고려하면 다음 그림과 같은 저항 유량도를 생각할 수 있다.

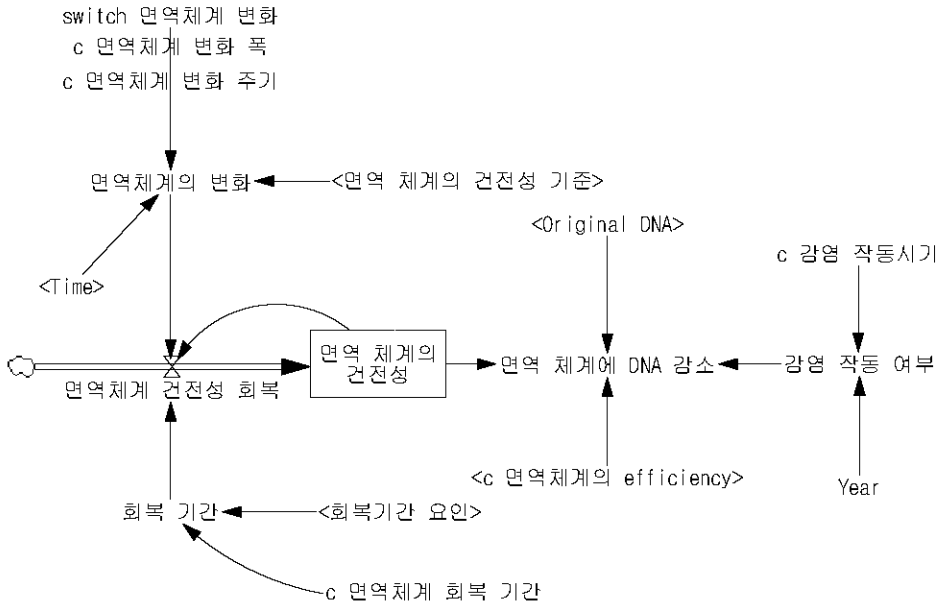


[그림 3] HBV (Hepatitis B Virus) DNA 수치에 대한 저장유량도

간염 바이러스 증식 억제제는 HBV (B형 간염 바이러스) 수명에 의한 감소는 고려할 필요가 없으며 면역체계에 의한 감소만을 고려하면 된다. 단위 부피당 간염 바이러스의 수치를 나타내는 HBV DNA 치는 자기 복제의 한계를 갖게 되며(?) 그 한계는 사람마다 정도 (MAX DNA)의 차이가 있다.

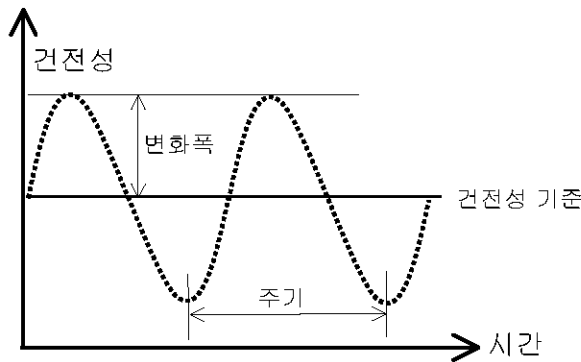
2) 면역체계에 대한 저장유량도

DNA가 변동하는 요인은 면역체계에 의한 요인과 바이러스에 의한 요인으로 나눌 수 있다. 면역체계에 의한 요인은 면역체계가 얼마나 건전하게 작동하는가에 달려 있으며, 면역체계의 건전성은 업무 스트레스 등과 같은 외생적 요인과 병에 의한 스트레스에 의한 내생적 요인이 있다. 이러한 점을 고려하여 다음과 같은 저장유량도를 완성하였다.



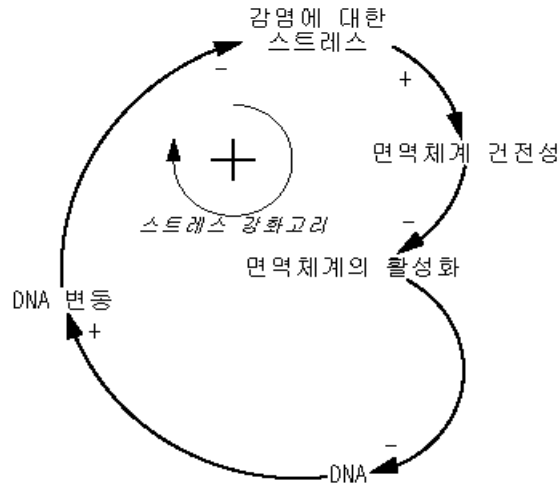
[그림 4] 면역체계에 대한 저장유량도

이 저장유량도에서 왼쪽 상단에 있는 변수들은 면역체계의 외생적 요인을 고려하기 위한 것으로 다음과 같이 테스트용으로 사용한다.



[그림 4] 테스트 용 면역체계의 변화

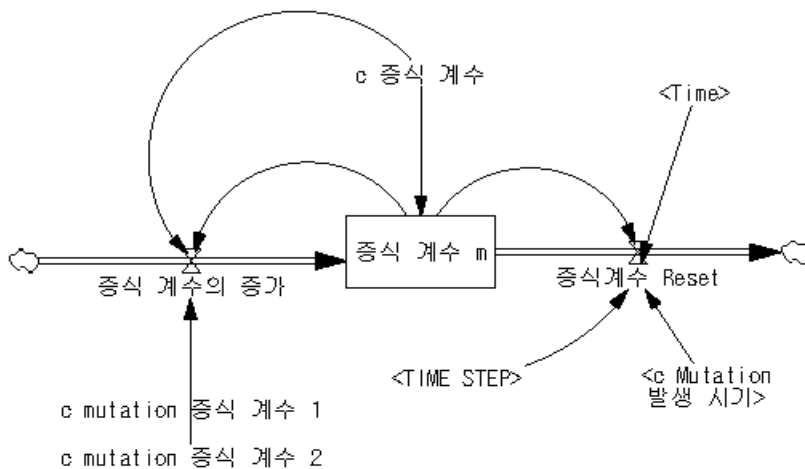
건전성 기준(면역 체계의 건전성 기준)은 내생 변수로서 다음과 같은 피드백 구조를 갖는다.



[그림 5] 스트레스에 의한 피드백

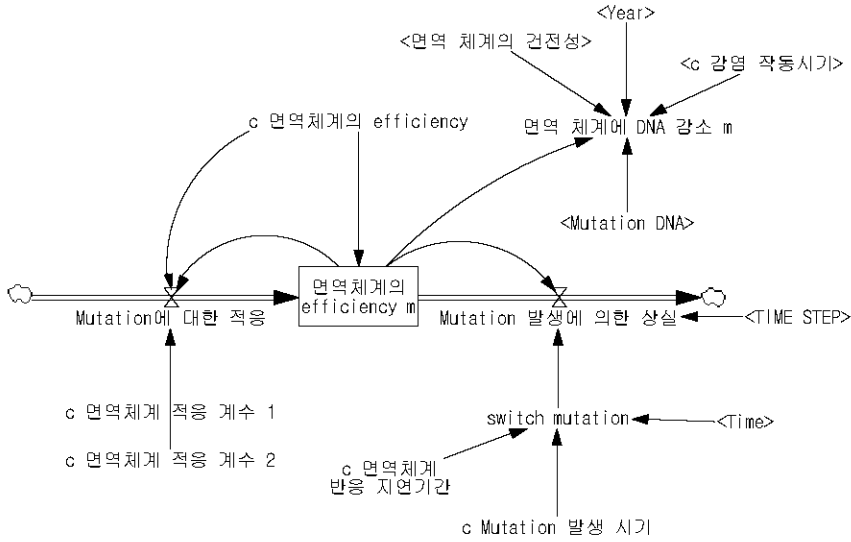
3) B형 간염 바이러스 돌연변이 (mutation)에 따른 저항유량도

B형 간염 바이러스 돌연변이 (mutation)에 따른 변화 또한 바이러스 요인과 면역체계 요인으로 나눌 수 있다. 먼저 바이러스 요인은 증식의 정상화 과정으로 다음 그림과 같은 저항유량도를 갖는다.



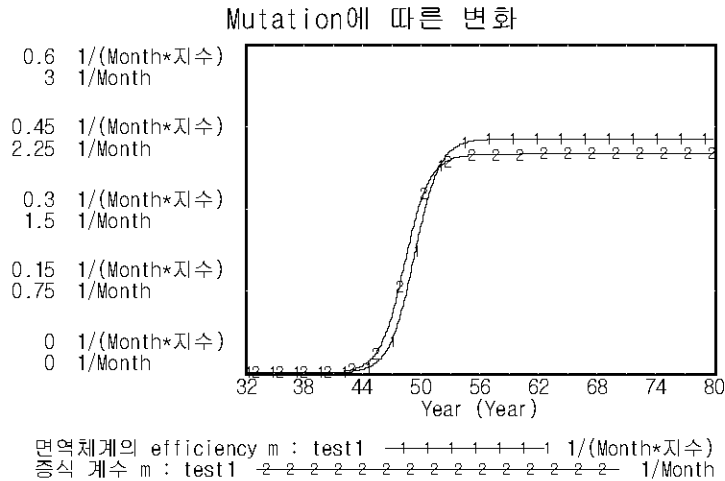
[그림 6] Mutation에 따른 변화 (바이러스 요인)

면역 체계 요인은 면역체계의 정상화 과정으로 다음 그림과 같은 저장유량도를 가정할 수 있다.



[그림 7] Mutation에 따른 변화 (면역체계 요인)

위의 두가지 저장유량도는 모두 다음 그림과 같은 S-자 곡선을 그리는 특성을 갖고 있다. 유의해야할 점은 Mutation이 일어나고 먼저 바이러스 요인의 변화가 시작하고 약간의 지연기간을 거쳐 면역체계의 변화가 시작한다는 점이다.

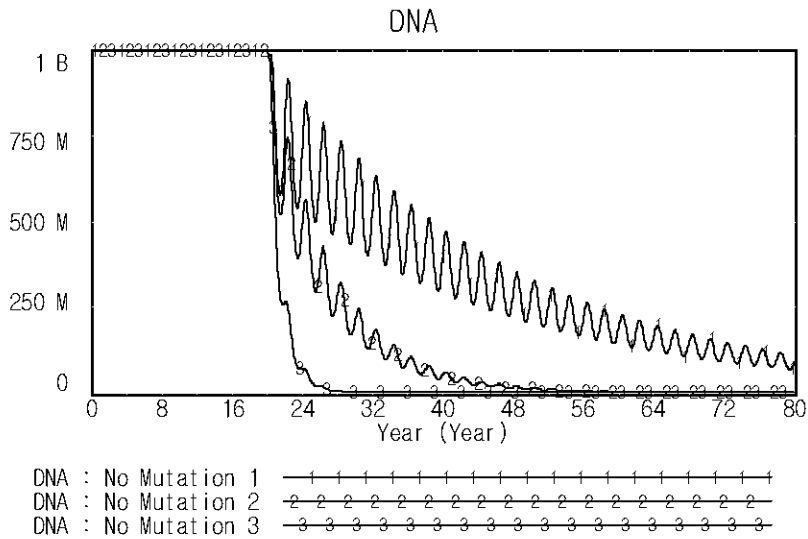


[그림 8] Mutation에 따른 변화 (적응)

Ⅲ. 시뮬레이션 결과

1. Mutation이 없는 경우

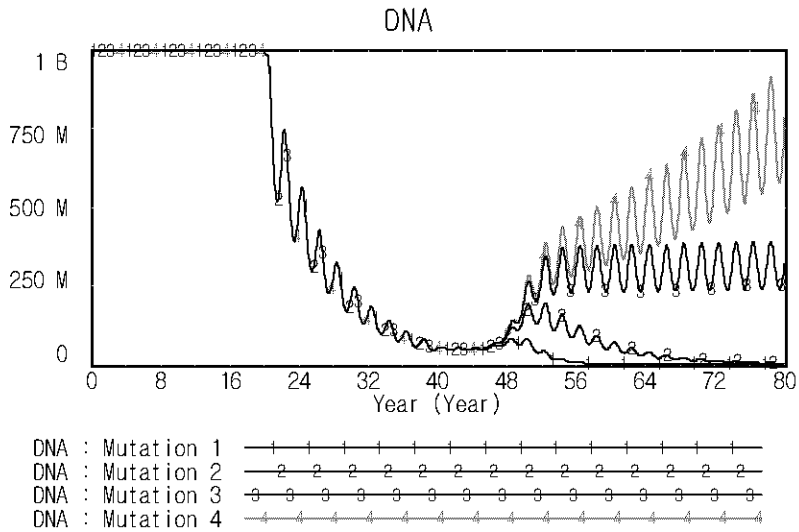
Mutation이 없는 경우 면역체계의 건전성에 따라 다음 그림과 같은 다양한 결과가 나온다. 면역체계가 약한 사람은 (No Mutation1) 외생적 요인에 의한 면역체계의 변화에 따라 DNA 수치도 계속 변하며 그 상태를 오랜 기간 동안 유지하게 되며, 반대로 면역체계가 건전한 사람은 그 기간이 매우 짧아 단 기간내에 감염 바이러스에서 해방된다.



[그림 9] 시뮬레이션 결과 (Mutation이 없는 경우)

2. Mutation이 발생하는 경우

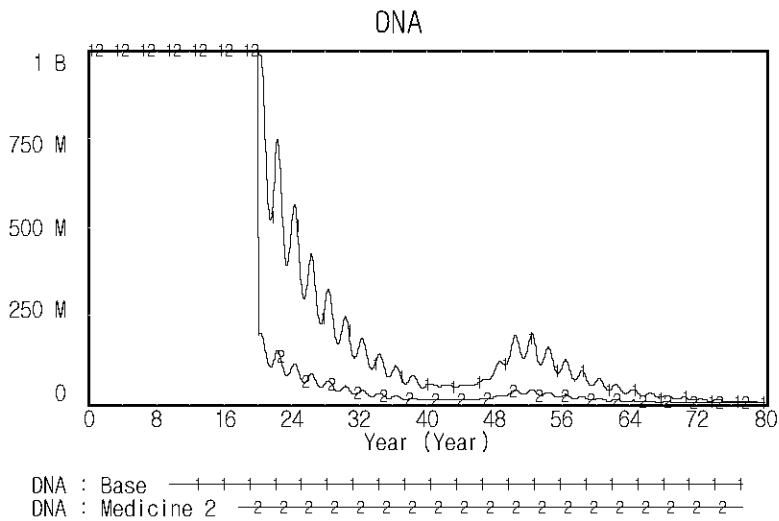
Mutation이 발생하는 경우 면역체계의 건전성에 따라 다음 그림과 같은 다양한 결과가 나온다. 면역체계가 강한 사람은 (Mutation1) 바로 DNA 수치가 감소하며, 면역체계가 약한 사람은 그 정도에 따라 천천히 감소, 진동 증가 등으로 나타난다.



[그림 10] 시뮬레이션 결과 (Mutation이 발생한 경우)

3. 약물 투입 효과

약물은 면역체계에 작용하는 것과 바이러스에 작용하는 것 두 가지가 모두 있다. 면역체계에 작용하는 약물은 앞의 시나리오 중 면역체계가 강한 것과 같은 역할을 하게 되며, 바이러스에 작용하는 경우는 다음 그림과 같은 효과를 갖게 된다.



[그림 11] 시뮬레이션 결과 (약물 투입의 경우)

IV. 결론

지금까지 단위 체적당 B형 간염 바이러스의 수를 나타내는 DNA 변화에 대한 시스템다이내믹스 모델을 개발하였고 몇 가지 시나리오에 대해 시뮬레이션을 수행하여 보았다. 시뮬레이션 결과 DNA 수치의 변화가 의미 있는 범위 내에서 움직임을 확인하였다.

그러나 지금까지의 모델은 다음과 같은 이유에서 개념적 모델 수준을 넘지 못하고 있다.

- 면역체계 및 스트레스에 대한 명확한 정의가 되어 있지 않다.
- 자기 복제의 속도, 면역체계에 의한 DNA 감소 등에 대한 정량적 분석이 되어 있지 않다.
- 약물의 투여 효과에 대한 정량적 분석이 되어 있지 않다.

비록 개념적 모델이지만 다음과 같은 유효성이 있을 것으로 판단된다.

- 환자에 대한 교육
- 보다 정교한 모델을 위한 시발점

환자에 대한 교육으로 생활사건 스트레스 및 면역체계가 간염에 작용하는 영향을 가지적으로 보여줌으로써 간염 관리의 질적 수준을 높일 수 있다. 또한 개인별 특성을 고려한 보다 정교한 모델을 개발할 경우에는 약물 투여 및 생활스트레스에 따라 DNA 수치 변화에 대한 정교한 예측이 가능하므로 보다 다양한 용도로 모델을 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 이렇게 보다 정교한 모델을 개발하기 위해서는 다음과 같은 작업이 수반되어야 한다.

- Bio-chemistry에 대한 정량적 이해
- 다양한 Case에 대한 실례 분석

[참고문헌]

- GjØrup IE, SkinhØj P. (2003). New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: Implication for therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 35(11-12). 808-813.
- 이창홍 (2000) B형 만성 간염에서 라미부딘의 치료. 대한 내과학회지. 58(4). 374-377.
- Lok AS, Heathcore EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
- 이창홍 (1987). B형 만성 간염의 약물 치료에 관한 근래의 동향. 대한내과학회지. 33(4) 438-440.
- 채명중 외 (2002). 만성 B형 간염 환자에서 급성 악화의 원인 및 임상 경과. 소화기 학회 추계 학술대회. 229.
- 정필진 외.(2002). 만성 B형 간염에서 HBeAg 유무에 따른 조직학적 비교. 2002 대한 소화기학회 추계 학술대회. 대한 소화기학회지 2호. 339-339.
- Byun KS, Yeon JE, Lee CH et al (2003). Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. 38th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver.