

소아 만성 B형 간염 환자에서 Interferon- α 의 용량 차이 및 재치료에 따른 치료 효과 비교

경북대학교 의과대학 소아과학교실

장창환 · 이경희 · 황위경 · 오기원 · 박우생 · 이준화 · 고철우 · 최병호

The Comparison of Interferon- α Treatment by Dosages and Retreatment for Chronic Hepatitis B in Children

Chang Hwan Jang, M.D., Kyung-Hee Lee, M.D., Wi Kyung Hwang, M.D., Ki Won Oh, M.D.
Woo Saeng Park, Jun Hwa Lee, M.D., Cheol Woo Ko, M.D. and Byung-Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University
School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We compared the therapeutic efficacy of low dose with that of standard dose of interferon (IFN) treatment and also compared the first IFN treatment with retreatment.

Methods: We have studied 51 children (age, 2~14) treated for chronic hepatitis B from March 1990 to August 1999. Twenty seven children had been treated with 3 MU/m² (2.66 ± 0.66 MU/m²) of IFN- α three times a week for 6 months (range, 6~12 months), whereas 24 children with 6 MU/m² (4.45 ± 0.94 MU/m²). There was no significant difference in gender, age, initial ALT and HBV DNA levels between each comparative group.

Results: Among the 27 children treated with 3 MU/m² of IFN, ALT level had normalized in 11 children (41%) and anti-HBe seroconversion occurred in 9 children (33%) one year after the initiation of treatment. In comparison, among the 24 children treated with 6 MU/m² of IFN, ALT normalized in 12 children (50%) and anti-HBe seroconversion occurred in 7 children (29%). In comparing the first treatment group to retreatment group, ALT level had normalized in 23 children (45%) and anti-HBe seroconversion occurred in 16 children (31%) among the 51 children treated with the first course of IFN treatment. In comparison, ALT normalized and anti-HBe seroconversion occurred in 3 children (25%) among the retreated 12 children.

Conclusion: There was no significant difference in the therapeutic efficacies between 3 MU/m² and 6 MU/m² dose of IFN treated groups in ALT normalization and anti-HBe seroconversion. The retreatment efficacy of IFN- α was as effective as the first treatment. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 6: 152~160)

Key Words: Chronic Hepatitis B, Interferon, Treatment, Children

접수 : 2003년 9월 3일, 승인 : 2003년 9월 15일

책임저자 : 최병호, 700-721 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교병원 소아과

Tel: 053-420-5718, 5704, Fax: 053-425-6683, E-mail: bhchoi@knu.ac.kr

서론

만성 B형 간염은 세계적으로 특히 동아시아와 우리나라에 만연된 질환으로 간경변증과 간세포암을 일으킬 수 있다는 점에서 심각한 의료 및 사회문제가 되고 있다. 우리나라처럼 유병률이 높은 지역에서는 산모에서 영아에게 감염되는 것이 주 전파 경로이므로 만성 B형 간염의 유병률과 합병증을 감소시키기 위해서는 신생아에 대한 예방접종과 더불어 산모에 대한 B형 간염 바이러스(HBV) 보유 여부 검사가 필수적이다.

만성 간염 치료에 지금까지 많은 항바이러스제와 면역조절제가 시도되었지만 아직 완전히 만족스런 치료제는 없으며 현재까지는 interferon- α 와 lamivudine이 사용되고 있으며 일정한 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. Interferon- α 의 치료 효과는 HBeAg 및 HBV DNA의 소실을 기준으로 일반적으로 판정하며 성인의 경우 25~40%에서 효과가 있다고 보고되고 있으나 보고자에 따른 차이가 많다¹⁻³⁾. 소아에

서는 성인에 비해 만성 B형 간염의 빈도가 상대적으로 적은 관계로 interferon- α 의 치료 효과에 관한 보고가 적으며 특히 용량 차이에 따른 치료 효과 차이와 초치료와 비교한 재치료 성적의 차이에 대하여 보고된 바도 적다. 저자들은 소아에서의 만성 B형 간염의 치료에서 α -interferon의 용량 차이에 따른 치료 효과 차이와 초치료와 비교한 재치료 성적에 대한 역사적 전향적(historical prospective) 연구를 실시해 보았다.

대상 및 방법

1990년 3월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원 소아과에 내원하였던 환자(2~14세) 중 6개월 이상 HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA가 양성이고, 혈청 ALT치가 상승되어 있는 51명의 환자를 대상으로 interferon- α 를 주 3회씩 6~7개월(6~12개월)간 피하 혹은 근육 주사하였다.

1996년 8월까지 내원한 초기 환자 27명에게 3 MU/m² (2.66±0.66 MU/m²)를 투여하였고 1996년 9

Table 1. Baseline Demographics and Clinical and Pathologic Characteristics of Interferon 3 MU/m² and 6 MU/m² Treatment Group

Tx (treatment) group		IFN 3 MU/m ² Tx group	IFN 6 MU/m ² Tx group	p-value
No. (M/F)		27 (23/4)	24 (16/8)	0.12
Age: mean (range)		10 (4~14) yrs	9 (2~14) yrs	0.335
Tx dose (MU/m ²)		2.66±0.66	4.45±0.94	<0.001
Tx duration: mean (range)		6 (6~12) mos	7 (6~12) mos	0.098
PreTx ALT level	<x2UNL*	3 (11%)	5 (21%)	0.365
	x2~5 UNL	10 (37%)	11 (46%)	
	>x5 UNL	14 (52%)	8 (33%)	
PreTx HBV DNA level (pg/mL)	<200	15 (56%)	7 (29%)	0.097
	200~1,000	7 (26%)	13 (54%)	
	>1,000	5 (19%)	4 (17%)	
PreTx liver histology	CPH [†]	1 (4%)	2 (8%)	0.765
	CAH [‡] , mild	14 (52%)	12 (50%)	
	CAH, mod	5 (19%)	4 (17%)	
	CAH, severe	0	1 (4%)	
	CAH w/ LC	2 (7%)	1 (4%)	

*UNL: upper normal limit, [†] CPH: chronic persistent hepatitis, [‡] CAH: chronic active hepatitis.

월 이후 내원한 후기 환자 24명에게는 6 MU/m² (4.45 ±0.94 MU/m²)을 투여하였다.

초치료로 Interferon 3 MU/m²를 투여받았던 환자들의 평균 치료기간은 6개월(6~12개월)이었으며 평균 연령은 interferon 투여시작 시점을 기준으로 10세(4~14세)였다. 초치료로 interferon 6 MU/m²를 투여 받았던 환자들의 평균 치료기간은 7개월(6~12개월)이었으며 평균연령은 9세(2~14세)였다. 용량 차이를 보인 두 군 사이에 성별, 연령, 치료기간, 치료전 ALT치와 HBV DNA 등에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Interferon-α 초치료 평균용량은 3.50±1.20 MU/m²이었고 평균 치료 기간은 6개월(6~12개월)이었으며 환자의 평균연령은 투여시작 시점을 기준으로

10세(2~14세)였다. 초치료에 반응이 없었던 환자 중 12명을 대상으로 다시 interferon-α 재치료를 시행하였다. 이들의 HBeAg, HBV DNA, ALT 등은 초치료에도 불구하고 호전되지 않았거나 호전되었다가 재발한 경우였다. 재치료 평균 용량은 3.62±1.51 MU/m²이었고 평균 치료 기간은 7개월(6~12개월)이었으며 평균연령은 11세(5~15세)였다. 초치료, 재치료 두 군 사이에도 성별, 연령, 치료기간, 치료전 ALT치와 HBV DNA 등에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

혈청 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe는 효소 면역법(enzyme linked immunoassay)으로 측정하였으며 HBV DNA는 blot hybridization법 혹은 branched DNA법에 의해 측정하였다. 이전 Blot hybridization

Table 2. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of interferon-α Initial Treatment Group and Retreatment Group

	IFN initial treatment	IFN retreatment	p-value
No. (M/F)	51 (39 : 12)	12 (8 : 4)	0.483
Age: mean (range)	9.87 (2.33~14.67) yr	11.40 (5.17~15.75) yr	0.1856
Tx dose (MU/m ²)	3.50±1.20	3.62±1.51	0.7695
Tx duration: mean (range)	6.56 (6~12) mos	6.92 (6~12) mos	0.5021
PreTx ALT level			
< x2UNL	8/51 (16%)	3/12 (25%)	
x2~5 UNL	21/51 (41%)	5/12 (42%)	0.701
> x5 UNL	22/51 (43%)	4/12 (33%)	
PreTx HBV			
< 200	22/51 (43%)	3/12 (25%)	0.181
DNA level (pg/mL)			
200~1,000	20/51 (39%)	4/12 (33%)	
> 1,000	9/51 (18%)	5/12 (42%)	

Table 3. Therapeutic Outcomes and Side Effects of interferon-α 3 MU/m² Treatment Group and 6 MU/m² Group

	IFN 3 MU/m ² Tx group	IFN 6 MU/m ² Tx group	p-value
ALT normalization	11/27 (41%)	12/24 (50%)	0.507
Seroconversion	9/27 (33%)	7/24 (29%)	0.749
Adverse effect			
Fever	14/27 (52%)	16/24 (67%)	0.283
Leukopenia	10/27 (37%)	8/24 (33%)	0.782
Thrombocytopenia	0	1/24 (4%)	
Hypothyroidism	0	2/24 (8%)	

Table 4. Therapeutic Outcomes and Side Effects of interferon- α Initial Treatment Group and Retreatment Group

	IFN initial treatment	IFN retreatment	p-value
ALT normalization	23/51 (45%)	3/12 (25%)	0.203
Seroconversion	16/51 (31%)	3/12 (25%)	0.665

법에 의한 HBV DNA 수치는 0, 1+, 2+, 3+, 4+로 결과치가 보고되어 있어 정량적으로 다음과 같이 전환하였다. +1은 1~330 pg/mL, +2는 330~660 pg/mL, +3은 660~1300 pg/mL, +4는 1300 pg/mL 이상으로 전환하였다.

각 군의 환자들은 모두 1년 이상 추적 관찰한 환자였으며 interferon 사용 후 1년째에 ALT수치 및 HBV DNA수치의 정상화와 HBeAg의 anti-HBe로의 혈청전환과 치료 과정 동안에 발생한 부작용에 대해서도 조사하였다.

통계처리는 SPSS 10.0을 이용하여 처리하였으며 p값은 0.05 이하를 통계학적으로 유의하다고 인정하였다. 각 군 변수간의 의의 유무는 성비, 치료 전 ALT 및 HBV DNA 수치비교에는 χ^2 test를 나이, 치료기간, 치료 용량의 비교에는 student t-test를 이용하였다.

결 과

ALT의 정상화가 있을 때 생화학적 호전이라고 정의하였고 ALT의 정상화, HBV DNA의 정상화 및 HBeAg의 anti-HBe로의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료반응이 있다고 정의하였다. 치료 시작 1년 후 시점에서 interferon 3 MU/m²을 투여 받은 27명 중 11명(41%)에서 생화학적 호전이 있었고 9명(33%)에서 치료반응을 보였다. 한편 interferon 6 MU/m²을 투여 받은 24명 중 12명(50%)에서 생화학적 호전이 있었고 7명(29%)에서 치료반응을 보였는데 양 군의 치료성적에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

Interferon 3 MU/m²로 치료한 군에서 발생한 부작용으로는 발열이 14례(52%), 백혈구 감소증이 10례

(37%) 있었으며 모든 경우에서 특별한 조치 없이 회복되었다. 한편 interferon 6 MU/m²로 치료한 군에서는 발열이 16례(67%), 백혈구 감소증이 8례(33%), 혈소판 감소증이 1례(4%), 갑상선기능 저하증이 2례(8%) 있었다. Interferon 6 MU/m²로 치료한 군에서 1명은 치료 중에 백혈구 감소증이 지속되어 치료 3개월째부터 interferon을 3 MU로 용량을 반감 조절하였고 갑상선 기능 저하증이 있었던 환자 중 1례는 자연 회복이 되었으나 1례는 2개월간 갑상선호르몬을 복용하고 회복되었다.

Interferon- α 초치료군과 재치료군의 비교에서는 초치료군 51명 중 23명(45%)에서 ALT의 정상화를 보였고 16명(31%)에서 혈청전환이 있었으며 재치료군은 12명 중 3명(25%)에서 ALT의 정상화 및 혈청전환이 있었다(Table 4).

고 찰

HBV 감염에 관련된 간 손상은 숙주의 면역 반응에 기인한다⁴⁾. HBV가 간세포 내에서 증식하여 세포 표면에 HBV 항원이 나타나면 세포독성 T-림프구(cytotoxic T-lymphocyte)가 이 항원을 공격하여 간세포 괴사를 초래하게 된다⁵⁾.

만성 B형 간염의 자연 경과와 면역관용기, 면역제거기, 비증식기로 나눌 수 있다. 수직 감염의 경우 이 시기의 면역 체계가 미숙한 데다가 태반을 통해 전달된 anti-HBc IgG가 면역 반응을 조절하여 HBV에 감염된 세포를 괴사로부터 보호하여 생존할 수 있도록 하는 듯하다⁶⁾. 즉 anti-HBc IgG가 간세포막에 발현된 HBeAg과 결합하여 세포독성 T-림프구를 억제하게 되므로 면역 관용을 유발하게 된다고 할 수 있다. 또 Milich 등⁷⁾은 transgenic mouse model을

이용한 실험에서 임신 중 적은 분자량을 가진 HBeAg이 태반을 통해 아기에게 넘어가면 HBe/HBeAg에 특이한 Th cell의 기능을 약화시켜 anti-HBe의 생성을 못하게 하고 HBV에 감염된 간세포의 제거에 필요한 세포독성 T-림프구를 약화시킨다고 하였다. 이러한 면역학적 관용은 수직 감염된 신생아가 만성 HBV 보유 상태로 가도록 하는데 중요한 역할을 하게 된다. 면역관용기에는 바이러스가 증식하고 HBeAg이 양성이며 HBV DNA가 매우 높게 나타나지만 감염된 간 세포에 대하여 T 세포가 면역관용을 가져 간 손상이 거의 없고 ALT치도 정상이다. 면역제거기가 되면 간 조직의 괴사가 동반되면서 ALT치가 상승한다. 감염된 간 세포가 제거되면서 HBeAg이 음전되고 anti-HBe가 양전되는 혈청전환(seroconversion)이 생기게 된다. 면역제거기 동안에 간 조직 괴사와 섬유화가 심하고 경과가 오래 갈수록 간손상이 심해지게 되고 간경변증으로 진행할 가능성이 높다. 면역제거기가 끝나면 바이러스의 증식이 사라지는 HBV의 비증식기가 되면서 HBV 유전자의 일부는 숙주 간세포의 유전자 속으로 융화(integration)가 일어난다. 이렇게 융화가 일어난 간세포는 HBeAg이 발현되지 않기 때문에 T 세포의 공격을 피할 수 있게 된다.

소아의 만성 B형 간염 환자에서 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 관해를 유도하는 것이 필요할 것으로 생각한다. 치료의 목표는 HBV 증식의 중단, ALT의 정상화, 간 조직병리의 회복, 간경변 또는 간암의 위험 감소에 둔다. 치료 대상자는 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거가 있으면서 ALT가 지속적으로 상승되어 있는 경우이다. 치료 시작 전 간조직 검사는 만성 간염의 증거를 제공해주며 간염의 병기와 정도를 알게 해준다. 간염 치료에 대한 연구 성적은 치료하지 않을 경우 생길 수 있는 자연적 혈청전환율의 정도를 감안하여 비교되어야 한다. 만성 B형 간염 환자의 HBeAg의 자연 음전율은 대상 환자군과 지역에 따라 연간 3~25%로 다양하게 보고되어 있다^{8,9)}. 소아에서의 자연적 혈청전환율은 3세 미만에서는 연 2% 미만이다가 3세 이상에서는 1년에 4~5%까지 증가하여 10세 경에는 처

음 감염자의 76%만 HBeAg 양성으로 남게 되었다는 보고가 있다¹⁰⁾.

Interferon은 바이러스 감염 초기에 숙주 세포에서 생성되는 당단백질의 일종으로 바이러스의 단백 합성을 억제하여 바이러스의 증식을 막는 항 바이러스 작용과 감염 세포막의 HLA I 항원의 발현을 증폭시켜 세포독성 T-림프구의 활성을 증가시키는 면역조절 작용 등이 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 일반적으로 interferon 치료에 대한 효과가 좋은 경우에는 이미 많은 연구에서 치료 시작 시의 높은 AST, ALT치와 낮은 HBV DNA 수준을 interferon에 잘 반응하는 예측 인자로 공통되게 제시하였다. 그런데 높은 ALT치와 낮은 HBV DNA를 동시에 보이는 시기는 interferon 치료에 반응이 좋을 것으로 예상되는 시기인 동시에 면역 제거기의 끝부분에 해당되는 자연적 혈청전환기 환자들과 겹치게 된다^{11,12)}. 그러므로 interferon 치료 전의 ALT치가 높고 HBV DNA가 낮은 환자의 상당수는 자연적인 혈청전환 시기에 interferon 치료를 받았다고 할 수 있으므로 interferon의 장기적인 효과를 알아보기 위해서는 치료 시작부터 ALT치가 높고 HBV DNA가 낮은 환자군과 같은 조건의 대조군을 둔 장기적인 연구가 필요하다고 생각한다. 그러나 조직 검사로 만성 간염 진단 후에 수년간의 추적 관찰 기간 동안 이미 일정한 효과가 있는 것으로 알려져 있는 interferon 치료를 하지 않고 대조군으로 방임하기 또한 쉽지 않아 대조군 설정이 현재 매우 어려운 것이 현실적인 문제이다. 그러하더라도 만성 B형 간염의 치료에 대한 효과 연구에서는 연구 기간과 대상 환자의 표준화는 되어 있어야 한다.

1998년에 Sokal 등²⁾이 처음으로 소아를 대상으로 interferon- α 의 대규모 다국적 무작위 비교 임상 연구를 실시하였는데 144명의 만성 B형 간염 환자 중 치료군의 혈청 전환율은 26% (18/70)였고 대조군은 11% (8/74)로 나타났다. 일반적으로 서양인에 비해 아시아인의 만성 B형 간염에서 interferon의 치료 효과가 낮은 이유로서는 수직 감염과 영유아기 감염이 아시아인의 주된 감염 경로이며 발병기간이 길다는 점을 들고 있다. HBV의 감염 기간이 길수록

HBV가 숙주 genome에 융합이 많이 생겨 결과적으로 interferon의 효과는 떨어질 것이다¹³⁾. 그러나 간 효소치가 상승되어 있는 경우에는 구미권 출생 소아(26%)와 아시아권 출생 소아(22%) 간에 HBeAg 소실률의 차이가 거의 없었다²⁾.

한편 interferon- α 의 장기 효과에 대한 연구에서 Niederau 등은 HBeAg 양성 환자를 50개월 이상 장기 추적 조사해 본 결과 치료군의 51%와 대조군의 28%에서 HBeAg이 소실되었다고 보고하였다¹⁴⁾. 우리나라 성인의 HBeAg 연간 자연소실률은 16%로 보고되었다⁹⁾. Interferon- α 치료에 반응을 한 성인에서 장기 추적(1.1~11.5년) 검사한 결과 치료에 반응이 없었거나 치료를 받지 않았던 군보다 간세포암의 발생이 유의하게 적었음이 보고되었다¹⁵⁾. 또한 interferon에 반응한 만성 B형 간염의 경우 간조직의 섬유화 정도의 호전에는 효과가 없더라도 피사-염증 등급은 낮아져서 조직학적 호전을 보임이 알려져 있다¹⁶⁾. 치료 후 시간이 지남에 따라 ALT치와 HBV DNA는 혈청전환군, 비전환군 모두에서 의미 있게 감소하는 것을 보여주어 혈청전환 유무를 떠나서 보더라도 interferon 치료가 소아의 만성 B형 간염 환자에서 HBV의 증식을 억제하는 측면에서는 효과가 있는 것임을 보여주고 있다¹⁷⁾. 그러므로 소아에서도 만성간염이 심하게 오래 지속될수록 간경변이나 간세포암의 발생이 성인기에 증가하게 될 것이므로 조기에 진단하여 적절히 치료하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

Interferon- α 치료에 효과가 좋은 경우로 숙주 요인을 제외하고 생각해 볼 때 가장 효과적인 interferon 치료 지침을 정하기 위해서는 치료 기간이나 치료 용량의 차이에 따른 치료 효과 연구도 필요하다. 성인에서의 연구에서는 5~10 MU를 주 3회 주사하는 것이 가장 효과적이라고 하였으며 치료 기간은 대부분 연구에서 최소 6개월이었다⁴⁾. 소아에서의 연구는 용량(3~10 MU/m², 주 3회)과 기간(12~48주)에 많은 차이를 보였다^{4,18)}. 유럽에서는 1,122명의 소아를 치료한 경험을 바탕으로 하여 소아 만성 간염의 치료 기준을 합의한 바 있는데 5 MU/m²의 용량으로 주 3회 6개월 치료하는 것으로 의견을 일

치한 바 있다¹⁹⁾.

표준용량(5 MU/m²)과 고용량(10 MU/m²) 치료 비교 연구에서는 고용량 치료군 환자의 60% (9/15)에서 혈청전환이 생겨서 표준용량 치료군의 33% (5/15)보다 효과가 좋아 보이지만 환자수가 적어서 통계학적 의미는 없었다²⁰⁾. 본 연구에서는 고용량 치료를 하지 않았으나 저용량 치료군에 비해서 표준용량 치료가 더 우수하다는 증거를 찾을 수 없었다.

Interferon의 재치료 효과에 대해서는 논란이 되어 왔는데 대조군에 비해 치료효과가 별로 없다는 보고도 있었고²¹⁾ 유럽에서는 재치료를 하지 않는 것을 원칙으로 하자고 하였으나¹⁹⁾ 6개월 치료에 반응하지 않은 경우 6개월을 더 치료한 경우 22% (6/27)에서 혈청전환이 더 생겼다는 보고가 있으며²²⁾ 고용량으로 24주간 재치료를 한 경우 33% (8/24)에서 혈청전환이 생겼다는 보고도 있다²³⁾. 본 연구에서도 interferon 1차 치료에 반응하지 않은 경우 재치료를 하였을 때 초치료만큼 효과를 볼 수 있었으며 Sokal 등²⁾의 연구에 의한 대조군의 자연 혈청전환율 11%과 비교해 볼 때 의미 있는 결과를 보였다.

주 1회 투여하는 Peg (pegylated) interferon이 현재 개발되어 치료 효과를 더 높일 수 있을 것으로 기대되고 있다²⁴⁾. Peg interferon은 효과가 1주간 지속되므로 주 3회 투여할 필요가 없으며 따라서 혈중 농도의 급변도 적을 것이다. 즉 기존 interferon으로 고용량 치료를 할 때 우려되는 부작용을 덜 수 있으며 주 3회 표준용량을 사용할 때 혈중 농도가 떨어지는 기간(주사 맞지 않는 주 4일)에 따른 치료 효과 감소에 대한 보완도 될 수 있을 것이다.

Interferon- α 치료의 부작용은 성인에서 발생하는 것과 비슷하며 소아 연령에서도 심각한 부작용이 발생할 위험은 적으며 부작용에 대한 우려로 interferon 치료를 겁낼 필요는 없다고²⁵⁾ 하지만 장기간 주사제로 투여되어야 하며 골수 억제, 탈모, 우울증 등의 부작용으로 소아 연령에서 광범위하게 시도되기에는 어려움이 있다.

만성 간염 환자에 대해 치료를 결정할 경우 약의 부작용뿐만 아니라 성장과 발달에 대해서도 고려를 하여야 하고 치료 시기와 방법, 치료 기간, 치료 용

량, 환자 정기 검사 및 장기 관리 등을 감안하면서 치료하여야 한다. HBeAg이 양성이면서 간기능이 정상인 면역관용기의 환자들에서는 interferon의 치료 효과가 없으므로 정상의 혈청 ALT치를 보이는 환자에서는 추적 관찰만 정기적으로 시행하면 되겠다^{12,26)}. 경구용 B형 간염 치료제로서 nucleotide analogue인 라미부딘(lamivudine)이 성인에서 널리 쓰이고 있는데 국내 소아에서는 아직 경험이 충분하지 않다²⁷⁾. Lamivudine 또한 면역관용기에 있는 무증상 만성 HBV 감염 환아에 사용하는 것은 내성바이러스의 출현만 높여주고 간조직과 간기능의 회복을 기대할 수 없으므로 interferon-α와 마찬가지로 추천할 수 없다. HBV DNA가 매우 낮고 ALT가 정상의 10배 이상인 경우에는 자연적 혈청전환 과정에 있으므로 조금 더 지켜 보는 것도 합당하다고 생각한다.

본 연구에서 interferon-α 3 MU/m² 치료군과 6 MU/m² 치료군의 치료 효과를 비교했을 때 ALT의 정상화 및 혈청전환에서 의미 있는 치료 효과의 차이를 찾을 수 없었다. Interferon-α 재치료는 초치료만큼의 효과가 있음을 보여주었다. 그러나 통계학적 의미를 가지기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

요 약

목 적: 소아의 만성 B형 간염 치료에 interferon-α의 일정한 치료 효과가 보고되고 있다. 저자들은 interferon-α의 용량 차이에 따른 치료 효과 및 초치료와 재치료에 따른 치료 효과에 차이가 있는지 비교해 보았다.

방 법: 1990년 3월부터 1999년 8월까지 경북대학교병원 소아과에 내원하였던 환아(2~14세) 중 6개월 이상 HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA가 양성이고, 혈청 ALT치가 상승되어 있는 51명의 환아를 대상으로 27명에게 interferon-α 3 MU/m² (2.66±0.66 MU/m²)를 투여하였고 24명에게는 6 MU/m² (4.45±0.94 MU/m²)을 주 3회씩 6개월(6~12개월)간 피하 혹은 근육 주사하였다. interferon-α 초치료 평균용량은 3.50±1.20 MU/m²이었고 평균 치료 기간은 7

개월(6~12개월)이었다. 초치료에 반응이 없었던 환자 중 12명을 대상으로 다시 interferon-α 재치료를 시행하였다. 재치료 평균 용량은 3.62±1.51 MU/m²이었고 평균 치료 기간은 7개월(6~12개월)이었다. 용량 차이를 보인 두 군 사이에 성별, 연령, 치료기간, 치료전 ALT치와 HBV DNA 등에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 초치료, 재치료 두 군 간에도 유의한 차이가 없었다.

결 과: 치료 시작 1년 후 시점에서 interferon 3 MU/m²로 치료한 27명 중 11명(41%)에서 ALT의 정상화를 보였고 9명(33%)에서 HBeAg이 anti-HBe로 혈청전환이 되었다. 한편 6 MU/m² 치료군 24명 중에서는 12명(50%)에서 ALT의 정상화를 보였고 7명(29%)에서 혈청전환이 되었는데 두 군 사이의 치료 성적에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Interferon 3 MU/m² 치료군에서 발생한 부작용으로는 발열 14례(52%), 백혈구 감소증 10례(37%)였으며 모든 경우에서 특별한 조치 없이 회복되었다. 한편 interferon 6 MU/m² 치료군에서는 발열 16례(67%), 백혈구 감소증 8례(33%), 혈소판 감소증 1례(4%), 갑상선 기능 저하증 2례(8%)가 있었다. 치료와 관련된 부작용도 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. Interferon-α 초치료군 51명 중 23명(45%)에서 ALT의 정상화를 보였고 16명(31%)에서 혈청전환이 있었으며 재치료군은 12명 중 3명(25%)에서 ALT의 정상화 및 혈청전환이 있었다.

결 론: Interferon-α 3 MU/m² 치료군과 6 MU/m² 치료군을 비교했을 때 ALT의 정상화 및 혈청전환에서 의미 있는 치료 효과의 차이를 찾을 수 없었다. interferon-α 재치료는 초치료만큼의 효과가 있음을 보여주었다.

참 고 문 헌

- 1) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
- 2) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F,

- Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114: 988-95.
- 3) Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
- 4) Jonas MM. interferon-alpha for viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:93-106.
- 5) Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991;38:14-21.
- 6) Scully LJ, Lever AM, Yap I, Pignatelli M, Thomas HC. Identification of factors influencing response rate to antiviral therapy of chronic hepatitis B virus infection. A review of the efficacy of adenine arabinoside and lymphoblastoid interferon in the Royal Free Hospital studies. *J Hepatol* 1986;3 Suppl 2:291-9.
- 7) Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599-603.
- 8) Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
- 9) Yoon J, Rhee P, Lee H, Kim C. Spontaneous HBeAg Clearance Rate and Its Affecting Factors in Patients with Chronic Hepatitis B in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1992;24:1313-9.
- 10) Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
- 11) Hoofnagle JH. Alpha-interferon therapy of chronic hepatitis B. Current status and recommendations. *J Hepatol* 1990;11 Suppl 1:100-7.
- 12) Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336: 347-56.
- 13) Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Management of chronic viral hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:365-75.
- 14) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334: 1422-7.
- 15) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
- 16) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
- 17) 최병호, 고철우. 소아의 B형 만성 활동성 간염에서 저 용량 alpha-Interferon과 Thymodulin의 병용 치료 효과. *대한소아소화기영양학회지* 1998;1:79-89.
- 18) Barbera C, Bortolotti F, Crivellaro C, Coscia A, Zancan L, Cadrobbi P, et al. Recombinant interferon-αalpha 2a hastens the rate of HBeAg clearance in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1994; 20:287-90.
- 19) Jara P, Bortolotti F. interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-70.
- 20) Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:52-6.
- 21) Ballauff A, Schneider T, Gerner P, Habermehl P, Behrens R, Wirth S. Safety and efficacy of interferon retreatment in children with chronic hepatitis B. *Eur J Pediatr* 1998;157:382-5.
- 22) Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Prolonged interferon alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:77-80.
- 23) Ozen H, Kocak N, Yuce A, Gurakan F. Retreatment with higher dose interferon alpha in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:694-7.
- 24) Schalm S, De Man R, Janssen H. Combination and newer therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:338-S41.
- 25) Iorio R, Pensati P, Botta S, Moschella S, Impagliazzo N, Vajro P, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in

- children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:984-90.
- 26) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-80.
- 27) Choe BH, Oh KW, Park WS, Lee JH, Kwon S, Ko CW, et al. Comparison of therapeutic efficacy between lamivudine and alpha-interferon in Korean children with chronic hepatitis B. *Proceedings of the 16th Annual Meeting of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* 2003. Oct 1-6; Boston.
-