

만성 B형 간염 바이러스를 보유한 젊은 남자에서 간조직내 HBcAg의 발현. -조직내의 HBcAg 음성발현과 간염 활성도, HBV DNA과의 관계를 중심으로-

원광대학교 의과대학 내과, 진단의학과*, 병리과**

김태현, 김학철, 김용성, 염주진, 손영우, 유교상, 박도심*, 조지현*, 윤기중**, 문형배**

<배경 및 목적> HBV의 간세포의 손상은 직접적인 세포독성에 의한 것이 아니라, 감염된 간세포에 숙주의 면역 반응 결과로 알려져 있다. 이러한 면역반응은 바이러스의 여러 항원들 중 HBcAg이 표적항원으로 작용하며, 간조직내 HBcAg은 혈청 HBV DNA량과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 혈청 HBV DNA양은 연령이 젊을수록 많고 혈청 HBV DNA 양이 많을수록 간조직내 HBcAg 양성 발현율이 높다. 하지만 혈청 HBV DNA가 높은 경우에도 발현되지 않는 경우를 조직의 절편의 크기로 설명하지만 충분한 절편에서도 발현되지 않아 논란이 되고 있다. 이에 연자 등은 젊은 연령의 만성 B형 간염 집단에서 간조직내 HBcAg발현, HBV DNA, 간 손상간의 관련성을 알아보고자 하였다. <대상 및 방법> 1999년 1월부터 2003년 7월까지 HBV의 보유자로 군신검을 목적으로 내원하여 간생검을 실시하였던 젊은 남자들 중 항바이러스제들을 사용하지 않았으며, 간생검을 실시한 일주일 이내에 채혈하였던 89명을 대상으로 하였다. 이들에게서 간기능 검사, 간염표지자, HBV bDNA 및 간생검을 실시하였으며, 간생검은 조직학적 관찰과 함께 HBcAg에 대하여 조직면역학적 검사를 하였다. 이들의 결과를 분석하여 간조직내 HBcAg 발현유무와 정도, HBeAg, HBV DNA, 간손상의 정도 및 절편의 크기를 관찰하였다. <결과>. 1. 간조직내 HBcAg의 발현은 HBV DNA가 5 pg/mL 이하(A군)인 경우는 17명 중 7명(41.1%), 5 - 1000 pg/mL(B군)인 경우는 35명 중 32명(91.4%), 1000 pg/mL이상(C군)인 경우에는 37명 중 33명(89.2%)에서 발현하여, 총 89명중 72명에서 발현하여 80.9%의 발현율을 보였다. 2. HBeAg 양성 예는 A군에서 4명(23.5%), B군에서 29명(82.9%), C군에서는 모두(100%) 양성이었다. 3. HBeAg 양성군(70명)에서 간조직내 HBcAg이 61명(87.1%), 음성군(19명)에서는 11명(57.9%)에서 발현하였다. 4. 간절편내에 문맥역이 4개 미만인 경우가 간조직내 HBcAg의 발현 양성군(72명)중 4명(5.5%), 음성군(17명)에서는 2명(10.5%)으로 음성군에서 유의하게 많았으나($p<0.05$), 음성군중에서 HBV DNA가 5 pg/mL 이하인 경우(10명)는 1명(10%)이었고, 5pg/mL 이상(7명)에서 1명(14.2%)로 차이가 없었다. 5. HBeAg 양성군에서 간조직내 HBcAg 발현이 음성인 군(9명)과 양성인 군(61명)간의 차이는 HBcAg의 발현이 음성군에서 HBV DNA는 낮았고, AST/ALT, 간소염내, 문맥/문맥주변부의 염증 활성도는 높았으나(모두 $p<0.05$), 간섬유화는 차이가 없었다. 6. HBeAg 양성이고 HBV DNA가 5pg/mL이상군에서 간조직내 HBcAg 발현이 음성군(7명)과 양성군(59명)간의 비교에서 HBV DNA양과 간섬유화의 정도는 양군간에 차이가 없었으나, AST/ALT치, 간소염내, 문맥/문맥주변부의 염증 활성도는 간조직내 HBcAg 발현이 음성인 군에서 높았다.(모두 $p<0.05$) <결론>. 동일한 젊은 연령군에서 HBV에 의한 만성 간염의 경우에, 간조직내 HBcAg 발현은 HBeAg의 유무, HBV DNA량, 간조직의 크기 및 혈청학적 간손상 등에 의하여 영향받을 것으로 생각된다.

HBeAg 양성 만성 B형 간염 환자에서 Lamivudine 투여의 장기적 치료 효과와 적정 투여 지침

최종원*, 한광협, 안상훈, 김자경, 문창모, 윤자영, 전재윤, 문영명.

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소

배경/목적: 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료는 효과적이지만 장기 투여의 치료 효과와 이에 따른 적절한 투여지침이 아직까지 불명확하다. 본 연구에서는 2년이상 장기 투여 및 추적 관찰 중인 환자에서 내성 바이러스 출현에 따른 breakthrough(BT), 그리고 치료 반응에 따른 투약 지속 여부에 대해서 알아보고자 하였다. 대상 및 방법: 본 연구에서는 HBeAg 양성, HBV DNA 양성인 만성 B형 간염 환자 중 라미부딘을 6개월이상 복용하였으며, 총 24개월이상을 외래에서 경과 관찰한 169명을 대상으로 하였다. CR(Complete response)은 ALT가 정상화되고 HBV DNA와 HBeAg이 소실되는 것으로 정의하였다. 결과: 대상 환자의 평균 연령은 38.1세였으며 남성 133명, 여성 36명이었다. 이들 환자 중 99명(58.6%)에서 CR이 되었으며, 누적 CR 비율은 12, 24, 36, 48 개월에 각각 38.2%, 51.6%, 59.6% 및 65.9%이었다. 55명(32.5%)의 환자에서 BT가 발생했으며, 누적 BT 비율은 12, 24, 36 개월에 각각 10.4%, 38.2% 및 46.8%이었다. BT와 관련된 요인으로는 라미부딘 투여기간($p<0.05$)이 의미가 있었다. 66명의 환자에서 CR후에 라미부딘 투여를 중단하였다. 이들 환자 중에서 30명(45.5%)의 환자가 재발을 하였으며, 라미부딘 중단 후 3개월 이내에 14명, 6개월 이내에 22명, 12개월 이내에 29명의 환자가 재발하였다. 투약 종료 후 치료의 지속 반응(Sustained response, SR) 6, 12, 24 개월에 각각 63.9%, 50.2%, 48.0%이었다. 치료후 재발을 예측할 수 있는 요인으로는 CR후 라미부딘 투여기간($p=0.03$) 및 라미부딘 치료시 연령($p=0.003$)이 의미가 있었다. SR은 ROC curve에 따라 민감도와 특이도를 고려할 때 30세 이전에 라미부딘 투여를 시작하는 것이 필요하다(30세 이전 vs. 30세 이후: 85.7% vs. 52.3% at 6 months; 81.0% vs. 34.1% at 12 months; $p=0.0035$). CR후 19개월이상 라미부딘을 투여한 환자에서는 치료 후 재발이 없었다. 적절한 라미부딘 투여기간은 ROC curve에 따라 민감도와 특이도를 고려할 때 12개월이상 투여가 필요하다. Conclusion: 라미부딘은 장기간 투여로 치료 효과가 상승되나 투여기간의 연장에 따른 BT의 위험이 높다. 아울러 투약 종료후 치료 반응의 지속 효과를 높이기 위해 조기 치료가 필요하며, seroconversion후 충분한 기간의 추가 치료가 필요하다.