바이러스 간염(Viral Hepatitis) (1)

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

요약

현재까지 간염을 일으키는 바이러스에는 A, B, C, D, E 및 F형이 알려져 있으며 이외에도 간염의 원인이 되는 새로운 바이러스들이 계속 발견되고 있다. 이들 바이러스 중 B, C, D형은 만성 간 질환을 일으키며, 특히 B형 간염바이러스는 국내 만성 간 질환의 가장 흔한 원인이며, 성인의 3-5% 정도는 B형 간염바이러스 보유자로 알려져 있다. C형 간염바이러스의 경우에도 1% 정도가 항체 보유자이며, D형은 국내에서는 매우 드물다.

간염 바이러스 B, C, D형은 주로 혈액을 매개로 감염되고, A, E형은 주로 수인성 경로로 전파되며 A형 간염의 경우 드물게 혈액 매개로 전파가 가능하다. A, B형 간염 바이러스의 경우 백신이 개발되어 있어 예방이 가능하다.

만성 B형 간염 경구용 항바이러스제는 핵산 유사체의 분류에 따라 nucleoside analog(뉴클레오시드 유사체)와 nucleotide analog(뉴클레오티드 유사체)로 나누는데, nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(NARTI)로는 L-nucleoside analog 계통(lamivudine, telbivudine, clevudine), cyclopentane 계통(entecavir)과 nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor(NtRTI)로는 acyclic phosphonate 계통(adefovir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate)이 있다. 주사용 항바이러스제는 peginterferon-α 등이 있다.

이들 약제들은 다시 높은 유전자 장벽(high genetic barrier)의 약제와 낮은 유전자 장벽(low genetic barrier)의 약제로 분류하며, 이 중 높은 유전자 장벽의 약제가 임상적 선호된다. 높은 유전자 장벽의 약제에는 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide fumarate, besifovir dipivoxil maleate가 있고 HBeAg 양성 및 음성 만성 B형간염 환자의 1차 치료약제로 권고된다. 특히 entecavir, tenofovir disoproxil fumarate는 장기간 사용으로 효과와 장기간의 안전성이 검증되었다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

이 중 Tenofovir alafenamide fumarate(제품명: 베믈리디 정, Vemlidy®)는 acyclic phosphonate 계통의 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(NARTI)로 2016년 11월 미 FDA에서 '대상성 간질환을 동반한 성인 만성 B형 바이러스간염 치료'에 승인받았으며 2017년 국내에서 '성인의 만성 B형 간염 치료'에 승인되었다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여하며 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서의 사용은 권장되지 않는다.

또한 Besifovir dipivoxil maleate(제품명: 베시보 정, Besivo®)는 acyclic nucleotide phosphonate로서 2017년 '성인에서의 만성 B형 간염 치료'에 승인된 28번째 국내 개발 신약이다. 이 약제는 성인에서 1일 1회 1정 경구투여하며 이 약 복용 시 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-carnitine 660 mg을 함께 투여한다.

만성 C형 간염 경구용 항바이러스제의 경우, 직접 항바이러스제(direct antiviral agent, DAA)는 페그인터페론·리바비린 치료에 병합함으로써 항바이러스 효과를 높이고 바이러스 저항과 페그인터페론의 사용량을 낮출 목적으로 처음 개발되었다. 특히 페그인터페론 관련 부작용은 간경변 환자 또는 간 이식 환자에서의 HCV의 치료에 많은 지장을 주었으나 DAA와의 리바비린과의 병합요법으로 인터페론을 사용하지 않는 '인터페론을 포함하지 않는 치료법(interferon free regimen)'이 가능하게 되었다.

이에 따라 2013년 미 FDA로 부터 기존 항바이러스의 기전과 달리 바이러스가 증식되는 과정 중 한 곳에 직접 작용해 바이러스 증식을 억제하는 기전의 DAA가 신약으로 승인되면서 만성 HCV 치료에 새로운 전기를 마련하게 되었다.

DAA는 NS3/NS4A 단백분해효소 억제제, NS5A 억제제 및 NS5B 중합효소 억제제의 단일제와 복합제로 구분할 수 있다. DAA 단일제에는 NS3/NS4A 단백분해효소 억제제로서 asunaprevir(제품명: 순베프라 캡슐, Sunvepra®) 등이 있고, NS5A 억제제로서 daclatasvir(제품명: 다클린자 정, Daklinza®) 등이 있으며, NS5B 중합효소 억제제로서 sofosbuvir(제품명: 소발디 정, Sovaldi®), dasabuvir(제품명: 엑스비라 정, Exviera®) 등이 있다.

또한 DAA 복합제에는 sofosbuvir+ledispasvir(제품명: 하보니 정, Harvoni®), elbasvir+grazoprevir(제품명: 제파티어 정, Zepatier®) 또는 pibrentasvir+Glecaprevir(제품명: 마비렛 정, Maviret®), ombitasvir+paritaprevir+ritonavir(제품명: 비키라, Viera®) 등이 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

간기능 검사(Liver function tests, LFT)

▣ 간기능 검사의 종류

간기능 검사에는 아미노전이효소(aminotransferase), 알카리성 포스파타제(alkaline phophatase), 총단백(total protein) 및 알부민(albumin), 빌리루빈(bilirubin) 등 생화학적 검사가 있으며, 프로트롬빈 시간(prothrombin time)은 간질환의 중증도를 반영한다.

1. 아미노전이효소(Aminotransferse)

아미노전이효소에는 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)와 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferse, ALT)가 있다. 이 중 ALT는 주로 간세포의 세포질에 존재하지만 AST는 심장, 간, 횡문근, 신장, 적혈구의 세포질과 미토콘드리아에 분포한다.

AST와 ALT는 간내에 각각 혈청의 7,000배 및 3,000배 많이 존재하여 간 손상 시 혈청 내로 유출되며, ALT가 AST보다 간 손상에 더 특이적이다. 아미노전이효소는 체질량 지수(body mass index)와 비례하여 증가하며 남성에서 여성보다 높으며, 20배 이상 현저히 상승한 경우에는 급성 바이러스 간염, 독성 간손상, 허혈성 간손상 등을 의심할 수 있다.

또한 AST/ALT ratio는 기저 질환을 추정하는데 유용한데, 바이러스 간염, 비알콜성 지방간을 비롯한 대부분의 간질환에서 이 비율은 1 미만이다. 알코올성 간질환에서는 아미노전이효소가 대개 300 U/L를 넘지 않으면서 AST가 ALT보다 높다. 이는 영양 결핍으로 인하여 아미노전이효소의 보조 효소인 피리독신 인산 효소(pyridoxine 5-phosphatase)가 부족하여 혈청 ALT 활성도가 낮기 때문이다. 이런 경우 피리독신을 보충하면 ALT가 상승한다.

알코올성 간질환 이외에도 간경화증에서 AST/ALT ratio가 상승할 수 있다. 간 질환 이외에 근육손상, 심근 경색, 용혈성 질환 등에서도 AST가 단독으로 상승하거나 ALT에 비해 현저히 상승할 수 있다. AST만 단독으로 상승한 경우에는 근육 손상의 가능성을 생각해야 한다.

2. 알카리성 포스파타제(Alkaline phosphatase, ALP)

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

ALP는 간, 뼈, 백혈구, 장, 혈청 태반 등에 분포하며, 대부분은 간과 뼈에서 유래한다. 이 효소는 성장기의 아동과 임산부에서 정상보다 3배까지 증가할 수 있으며 몇몇 종양에서도 증가하며 지방식 후에 증가할 수 있으므로 공복 상태에서 측정해야 한다.

이 효소는 간세포의 소관(canaliculi) 쪽 세포막과 담관 상피세포의 내강 쪽 세포막에 존재하며 담즙 정체 시 합성되어 수치가 증가한다. 이 효소의 2~3배 정도의 상승은 비특이적이어서 간염이나 간경변 등 모든 종류의 간질환에서 나타날 수 있다. 하지만 이보다 높이 상승한 경우에는 간내 담즙 정체나 간외 담관 폐색을 의심하여야 한다. 종양이나 육아종 등의 침윤성 간질환에서도 현저히 증가한다.

따라서 이 효소의 의미 있는 증가는 우선 간에서 기인한 것인지 혹은 간외에서 기인한 것인지를 판단하여야 한다. 아울러 간세포와 담관 상피세포에서 유래하는 효소인 γ-glutamyl transpeptitase(GGT)를 동시에 측정하는 것이 유용하다.

3. γ-amma glutamyl transpeptidase(GGT)

GGT는 간 외에도 신장, 비장, 심장, 폐, 뇌 등의 여러 기관에 분포하지만, 혈청 GGT의 대부분은 간과 담관 상피세포에서 유래한다. 이 효소는 미세소체(microsome) 효소이기 때문에 알코올이나 warfarin, 항경련제(anticonvulsalnt) 등의 약물에 의해 유도된다.

이 효소는 ALP처럼 담즙 정체 시 주로 증가하여 ALP의 증가가 간질환에 의한 것인지 감별하는데 유용하다. 알코올 남용자에게 특히 많이 증가하는데 GGT/ALP ratio가 2.5 이상이면 알코올 남용을 의미한다. 하지만 80g을 매일 마시는 알코올 남용자의 1/3은 이 효소가 정상이다.

4. 빌리루빈(Bilirubin)

빌리루빈은 비포합형(unconjugated) 간접(indirect) 빌리루빈과 포합형(conjugated) 직접(direct) 빌리루빈으로 구분되며, 비포합형 간접 빌리루빈은 혈색소 대사의 산물로 간세포 내로 섭취되어 포합 과정을 거친 후 포합형 직접 빌리루빈 형태로 담관으로 배설된다. 이 과정 중 장애가 발생하면 혈청 빌리루빈이 증가한다.

직접 빌리루빈은 신장으로 배설되기 때문에 빌리루빈 증가를 동반한 간담관계 질환에서는 소변 색이 짙

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

어지며 소변 내에서 빌리루빈이 검출된다. 간접 빌리루빈은 혈청 내에서 알부민과 결합하여 소변으로 배설되지 않는다. 직접 빌리루빈 증가와 간접 빌리루빈 증가는 그 원인이 전혀 다르기 때문에 빌리루빈이 증가한 경우에는 우선 포합형인지 비포합형 고빌리루빈혈증인지 감별해야 한다.

비포합형 빌리루빈은 빌리루빈 생성이 증가하거나 빌리루빈의 간내 섭취 또는 포합 과정에 장애가 생기면 증가한다. 포합형 고빌리루빈혈증은 50% 이상의 포합형 고빌루빈혈증인 경우로 간질환 및 담관 폐색에서 나타난다. 빌리루빈 대사의 속도 제한 단계(rate limiting step)는 간세포에서 포합형 빌리루빈이 배설되는 과정이기 때문에 간질환에서는 간세포 내에 포합형 빌리루빈이 축적되고 혈액 내로 유리된다.

포합형 빌리루빈은 장기간의 담즙 정체 시 알부민과 결합할 수 있는데, 이 경우 고빌리루빈 혈증은 있으나 빌리루빈뇨증은 없고 반감기가 알부민과 같기 때문에 담즙 정체가 해소되더라도 황달 소실은 지연된다.

혈청 빌리루빈은 신부전이나 용혈이 동반되지 않는 한 30 mg/dL를 넘지는 않는다. 여러 간질환에서 혈청 빌리루빈 수치가 높을수록 예후가 나쁘며, 만성 간질환의 중증도를 평가하는 MELD(model for end-stage liver disease) 점수에도 빌리루빈 수치가 반영된다.

5. 알부민(Albumin)

알부민은 간세포에서 합성되며 간기능 부전이 있는 환자에서는 알부민 합성이 감소하여 저알부민혈증이 초래된다. 또한 영양결핍이나, 장이나 신장으로 알부민이 소실되는 경우에도 저알부민혈증이 초래되므로 간질환에 특이하지는 않다.

알부민의 반감기는 약 20일이므로 급성 간질환에서 간기능 이상의 지표로 사용하기에는 적절하지 않으나, 만성 간질환에서 예후 인자로써 유용하다.

6. 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)

PT은 혈액에 조직 인자(tissue factor)와 인지질(phospholipid)을 첨가한 후 혈액 응고 시간, 즉 프로트롬빈이 트롬빈으로 전환되는 속도를 측정하는 것이다. 혈액응고 인자 I (fibrinogen), II, V, VII, X에 영향을 받는데 이들 모두는 간에서 합성된다. 이 중 II, VII, X의 합성에는 비타민 K가 필요하다.

비정상적으로 PT이 지연된 경우에는 간질환, 비타민 K 결핍, 항응고제 치료, 파종성 혈관 내 응고

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

(disseminated intravascular coagulation, DIC), 혈액 응고 인자의 선천성 결핍 등을 감별해야 한다. 비타민 K 결핍은 영양 결핍, 흡수 장애, 항생제 치료 등에 의해 초래될 수 있다.

비타민 K 결핍과 간질환에 의한 PT 연장은 비타민 K를 주사하거나 혈액 응고 인자 V를 측정하면 감별할 수 있다. 비타민 K 결핍의 경우에는 비타민 K를 주사한 24시간 내에 PT가 적어도 30% 호전된다. 비타민 K 결핍에서는 혈액 응고인자 V는 정상이지만 간질환에서는 감소한다. 간질환과 DIC의 감별에는 혈액응고 인자 VIII 측정이 도움이 되는데, 혈액응고 인자 중 VIII만이 유일하게 간이 아닌 혈관 내피세포에서 합성되기 때문이다.

혈액 응고 인자의 반감기가 짧기 때문에 프로트롬빈 시간은 알부민과 달리 급성 간질환의 간합성능 평가에도 유용하다. 그 중 혈액 응고 인자 VII의 반감기가 6시간으로 가장 짧으므로 급성 간부전 환자의 간기능 변화를 평가하는데 사용될 수 있다. 간기능을 평가할 때에는 프로트롬빈 시간을 international normalized ration(INR) 보다는 초나 %를 사용하는 것이 적절하다.

▣ 간기능 검사 이상의 유형별 감별 진단

간기능 검사 이상은 크게 간세포 손상형(hepatocellular necrosis), 담즙 정체형(cholestasis), 간 침윤형(infiltration)으로 나누어진다.

▪ 간세포 손상형

간세포 손상형에는 주로 아미노전이효소가 상승하고 ALP는 3배 미만이다. 따라서 간세포 손상형의 간기능 검사 이상을 보일 때에는 아미노전이효소의 상승 정도 및 속도, AST/ALT ratio, 다른 검사실 소견의 이상 및 임상 소견을 종합하여 판단한다.

1. 중등도 이하의 아미노전이효소 상승

아미노산 전이효소가 정상의 5배 미만의 가벼운 상승은 모든 종류의 간질환에서 나타날 수 있으며, 이때는 대개 무증상이고 비알콜성 지방 간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 만성 B형 간염이 흔한 원인이 된다. 5배에서 10배 사이의 중등도의 상승은 비특이적이며 바이러스 간염과 약물에 의한 간손상에서 가장 흔하다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

아미노전이효소가 약간 상승해 있는 경우는 흔하지만, 임상적으로 의미 있는 간질환으로 판명되는 경우는 드물다. 따라서 간염 병력, 가족력, 수혈력, 약물 복용력, 알코올 섭취 등에 대한 자세한 병력 청취가 필요하다. 특히 신체 검진에서는 만성 간질환의 징후 즉, 거미 모양 혈관종, 수장 홍반, 비장종대 등을 주의 깊게 살펴야 한다.

알려진 모든 간질환을 배제하기 위해서는 우선 흔한 원인인 B형 간염과 C형 간염에 대한 검사가 필요하다. 원인 미상의 아미노전이효소 상승이 지속된다면 간손상을 일으킬 가능성이 있는 한약 및 민간요법을 포함한 모든 약제를 중단하고 간기능 검사를 추적한다. 또한 의미 있는 알코올 섭취가 있는 환자에서는 금주 수 주 후 AST가 정상화된다. 비알콜성 지방 간질환이 의심되면 우선 체중 감량을 권유한 후 간기능 검사를 추적한다. 이러한 여러 검사와 치료에도 불구하고 원인 미상의 아미노전이효소 상승이 6~12개월 이상 지속된다면 간 생검을 고려할 수 있다.

2. 심한 아미노전이효소 상승

아미노전이효소가 정상의 20배 이상으로 현저히 상승하는 질환으로는 바이러스 간염, 독성 간염, 허혈성 간염 등이 있다. 드물게 급성 담관 폐색에서 아미노 전이 효소가 2,000U/L까지 상승할 수 있으나 대개 24~48시간 내에 호전되고 이후 ALP와 GGT가 상승한다. 복통, 구토, 황달 등의 증상이 동반되므로 임상적으로 의심할 수 있다.

드물게 심한 자가면역 간염에서도 아미노전이효소의 현저한 상승을 보일 수 있다. 급성 바이러스 간염이 가장 흔한 원인이다. 국내에서 흔한 A, B, C형 간염에 대한 검사 즉 IgM anti-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV가 필요하다.

허혈성 간염 진단에는 병력이 가장 중요하다. 어떠한 원인의 혈압 저하나 혈장량 부족도 허혈성 간염을 일으킬 수 있다. 허혈 상태가 발생하면 아미노전이효소가 갑자기 2,000U/L 이상으로 현저히 상승하고 5~7일 후 정상화되며, 프로트롬빈 시간이나 빌리루빈의 가벼운 상승이 뒤따른다. 특징적으로 LDH가 5,000 IU/L 이상 현저히 상승하고 신부전이 동반되는 경우가 흔하다. 반면, 바이러스 간염에서 LDH의 현저한 상승은 드물다.

독성 간염에서도 아미노전이효소의 현저한 상승이 특징이나 허혈성 간염에 비하여 아미노전이효소 상승이 지속된다. 자세한 병력 청취로써 배제할 수 있으며, 약물로서 acetaminophen, halothane 등에 의해 발생할 수 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

■ **담즙 정체형**

담즙 정체는 다양한 간담도계 질환에서 나타나는 담즙 흐름의 장애로서 ALP 및 빌리루빈의 상승과 황달, 가려움증 등의 증상이 특징이다. 담즙 정체형은 간외 담관 폐색이 대표적이지만 이외에도 여러 가지 다양한 간질환 즉 알코올성 간질환, A형 간염, 말기 간질환, 약물 등에 의해 초래될 수 있다. 따라서 간기능검사에서는 간내 담즙 정체인지 간외 담즙 정체인지 구별하는 것이 중요하다.

1. ALP의 단독 상승

ALP는 부분 담관 폐색이나 침윤성 질환에서 현저히 상승하지만, 빌리루빈은 정상이거나 약간 상승한다. 부분 담관 폐색에는 간내 담관의 협착이나 간내 담석, 한쪽 담관만 침범한 Klatskin 종양, 원발성 담즙성 경화증 등이 있다. 원발성 또는 전이성 간암, 결핵, 육아종성 질환 등의 침윤성 질환에서도 빌리루빈 상승 없이 ALP가 단독으로 상승한다. 약물로서는 스테로이드, 에스트로젠, 항정신병약제 등이 담즙 정체를 일으킬 수 있다.

ALP가 단독으로 상승한 경우 우선 GGT를 검사하여 간에서 유래한 것이지 확인한다. GGT도 상승해 있다면 초음파나 컴퓨터 단층 촬영을 통하여 간외 담관 폐색 및 간내 종괴를 배제한다. 간외 담관 폐색의 증거가 없다면 항미토콘드리아 항체(antimito-chondria antibody, AMA)를 검사하여 원발성 담즙성 경화증을 배제한다.

침윤성 질환이 의심되면 조직 검사를 시행한다.

2. 빌리루빈의 단독 상승

빌리루빈이 상승해 있으면서 다른 간기능검사가 정상 내지는 약간 상승해 있는 경우, 우선 직접 빌리루빈 검사를 동시에 시행하여 포합형인지 비포합형인지 감별한다. 포합형 고빌리루빈혈증은 알코올, 바이러스, 약물 등의 흔한 간질환이나, 드문 유전성 질환인 Dubin-Johnson 증후군, Rotor 증후군에서 나타날 수 있다. 간외 세균 감염에서도 증가할 수 있으며, 이 경우에는 ALP의 상승이 동반될 수 있다.

비포합형 c2 제고 빌리루빈 단독 상승의 가장 흔한 원인은 길버트 증후군이다. 길버트 증후군은 glucuronyl transferase 저하에 따른 빌리루빈 포합 과정의 장애가 원인이다. 외국의 보고에 의하면 유병률이 5%로 보고되며, 가볍고(2~5 mg/dL) 간헐적인 비포합형 고빌리루빈혈증이 특징이다. 대개 외상이나, 금식,

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

수술 등의 스트레스 상황에서 빌리루빈이 더 증가한다.

비포합형 고빌리루빈혈증은 용혈이나 혈종의 흡수 등에서도 나타난다. 전격성 윌슨병에서는 용혈에 의한 비포합형 고빌리루빈혈증이 나타날 수 있다.

3. γ-glutarmyl transpeptidase(GGT)의 단독 상승

GGT는 warfarin이나 항전간제 등의 약물이나 알코올에 의해 유도되므로 단독으로 상승해 있을 경우에는 병력 청취를 통해 이를 배제한다. GGT/ALP 비가 2.5 이상이면 알코올 남용을 의심할 수 있다. GGT는 체질량 지수에 따라 증가하고 BMI가 30 이상이면 50% 증가하므로 결과 해석 시 체질량 지수를 고려해야 한다.

▪ 간 침윤형

간 침윤형은 부분 담관 폐색 때 보이는 검사 결과와 비슷하여 알칼리성 포스파타제와 GGT가 현저히 상승하고, 빌리루빈은 정상이거나 약간 상승한다. 영상검사를 통하여 담관 폐색을 배제하고 대표적인 침윤형 간질환인 원발성 또는 전이성 간암을 확인한다. 간생검을 통한 조직 소견 확인이 필요한 경우도 있다. 간에 침윤성 양상을 보이면서 육아종을 형성하는 질환들은 림프종, 결핵, 진균감염, 매독, 유육종증(sarcoidosis) 등이 있다.

간질환(Liver diseases)

▣ 간염(Hepatitis)

간염은 바이러스 이외에도 박테리아, 약물, 독소 및 지나친 알코올 섭취 등에 의해서도 발생한다. 바이러스 감염의 원인되는 바이러스들을 임상소견만으로는 감별하기 어렵기 때문에 바이러스의 항원이나 항체 등 혈청학적 표지(serological markers)에 대한 검사가 필요하다. 현재 간염을 일으키는 바이러스로는 A, B, C, D, E 및 F형이 알려져 있으며 이외에도 간염의 원인이 되는 새로운 바이러스들이 계속 발견되고 있다.

이들 바이러스 중 B, C, D형만 만성 간 질환을 일으키며, 특히 B형 간염바이러스는 국내 만성 간 질환

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

의 가장 흔한 원인이며, 성인의 3~5% 정도는 B형 간염바이러스 보유자로 알려져 있다. C형 간염바이러스의 경우 1% 정도가 항체 보유자이며, D형은 국내에서는 매우 드물다.

간염바이러스 B, C, D형은 주로 혈액을 매개로 감염되고, A, E형은 주로 수인성 경로로 전파되며 A형 간염의 경우 드물게 혈액 매개로 전파가 가능하다. A, B형 간염바이러스의 경우 백신이 개발되어 있어 예방이 가능하다.

Classification of Viral Hepatitis

HAV Hepatitis A Virus	HBV Hepatitis B Virus	HCB Hepatitis C Virus	HDV Hepatitis D Virus	HEV Hepatitis E Virus
Not Life-threatening	Life-threatening	Life-threatening	Life-threatening	Not Life-threatening
Through food and water	Through infected blood	Through infected blood	Happens to those infected from HBV	Through food and water
Few sex practices	Through infected semen and other body fluids	By transfusing infected body fluid and semen	Worsened version of HVB	Unhealthy lifestyle, alcoholism
From poor hygiene and sanitation	From infected mother to infant	Through sexual transmission	Through sexual transmission	Because of poor hygiene and sanitation
Mild infection	Through contaminated syringe	Through contaminated syringe	From infected blood, injection, and semen	Mild infection, but can develop into severe condition
Preventable with immunization	Preventable with immunization	Prevention drug and procedure for HCC available	Preventable with immunization	Treatment available
Usually recoverable	Vaccine available	No vaccine available	HBV vaccine	Vaccine available but not widely

■ A형 간염바이러스(Hepatitis A virus, HAV)

A형 간염바이러스는 피막이 없는 RNA 바이러스(Picornaviridae과 Hepatovirus속)로 경구감염을 통해 전파되므로 그 지역 사회의 보건 위생 및 경제적 수준에 따라 유병이 다르다. 또한 만성화하지 않으며 감염 숙주가 사람을 비롯한 일부 영장류로 제한되어 있다. A형 간염은 국내를 포함한 극동 지역 및 지중해 해안 지방에서 많이 발생한다. 국내에서는 특히 어린아이에서 많이 발생하며, 20세 이상 성인은 어렸을 때 무증상 감염으로 이미 면역이 형성되어 있는 경우가 많다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

1. 감염경로

A형 간염바이러스의 감염경로는 경구적 경로로 몸에 들어와 소화기관에서 1차 증식을 하며 대변을 통해서 체외로 배출된다. 장내감염을 필두로 하여 바이러스가 간장으로 확산되면서 증상을 일으키며, 발병 후 급성기나 잠복기에 대변을 통해 바이러스가 약 3~4주간 배출될 수 있다.

2. 임상 증상

A형 간염의 임상 증상은 발열, 식욕감퇴, 구역, 구토, 쇠약감, 복통, 설사 등 다른 바이러스 간염과 유사하지만 유·소아기의 감염은 거의가 증상이 없는 불현성 감염으로 나타나며 연령이 높아질수록 증상이 심해지는 것이 특징이다. 일반적으로 6세 이하에서는 약 50%가 증상이 없으며 증상이 있더라도 경미하여 간염으로 인지하지 못하고 지나는 경우가 많다.

3. 예방 및 치료

A형 간염 백신은 불활성화 백신(Hepatitis A antigen, 제품명: 박타 프리필드 주)으로 1차 주사 후 A형 간염바이러스 항체가 다량으로 생산되고 6개월~12개월 후 재면역하여 항체 역가가 수년간 지속되도록 함으로서 장기간 예방이 가능하다. 특히 군대 등 집단생활을 하는 곳이나 혈우병 환자들에서 집단 발생하므로 이러한 집단에 대하여는 예방접종을 하는 것이 좋으며 A형 간염 유행지역으로 여행하는 경우에도 예방접종을 하는 것이 좋다.

▪ B형 간염바이러스(Hepatitis B virus, HBV)

B형 간염바이러스는 바이러스 입자에 피막(envelop)을 가지고 있는 RNA 바이러스(Hepadnaviridae과 Orthohepadnavirus속)로 바이러스 입자의 코어에는 이중나선 DNA가 환상으로 존재하고, 비리온(virion) 입자에는 DNA 중합효소(polymerase)가 함유되어 있다. B형 간염을 앓고 있는 환자의 혈청을 전자현미경으로 관찰해보면 세 종류의 입자가 확인된다.

B형 간염바이러스는 한국인의 만성 간염, 간경변증, 간암 등 만성 간질환의 가장 흔하고 중요한 원인이다. 한국 성인에서 발생한 급성 바이러스성 간염 중 B형이 60~63%로 가장 흔한 원인으로 보고되었으며, 만

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

성 활동성 간염과 간경변증에서 약 73%, 원발성 간암 중 약 77%에서 B형 간염바이러스의 만성 감염이 보고되어 있다.

성인에서 B형간염은 95% 이상에서 급성 감염 후 항바이러스제 투여 없이도 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는 것으로 잘 알려져 있으나, 일부 급성 B형간염 환자에서는 장기적으로 심각한 간염을 유발하기도 한다.

심각한 급성 B형간염은 혈액응고장애(international normalized ratio [INR] 〉1.5), 심한 황달 혹은 간부전으로의 진행 소견이 있는 경우로 정의될 수 있다. 급성 B형간염에서 항바이러스 치료가 필요한지에 대하여 과거에는 오히려 발병 초기에 인위적인 항바이러스제 치료가 인체의 면역반응을 방해하여 바이러스에 특이적인 중화항체 생성을 저해하여 만성화의 위험도를 증가시킬 수 있다는 연구 결과도 있었다.

1. 감염경로

B형 간염바이러스의 감염경로는 B형 간염바이러스 보유 산모로부터 신생아로 전염되는 수직감염과 그 외의 수평감염으로 대별할 수 있다. B형 간염바이러스 보유 산모로부터 태어나는 태아는 모체로부터의 B형 간염바이러스 수직감염이 되고 대부분 만성화로 진행된다. 수평감염은 혈액, 정액 또는 타액에 존재하는 바이러스가 주사 바늘, 성접촉, 상처받은 점막이나 피부를 통하여 감염되는 경우이다.

2. 임상 증상

B형 간염바이러스의 잠복기는 45~180일이며 증상은 A형 간염과 거의 비슷하다. 전구증상으로서 전신권태와 식욕부진 등 위장증상 등이 있고 소변이 짙어진다. 이 시기에 권태감이 나타나고 식욕이 없어지면서 황달이 나타나게 된다. 혈청학적으로는 전구기에 HBsAg, HBeAg이 출현하고, 수 주 뒤에 혈중에 간 효소인 AST/ALT 수치가 상승하기 시작한다. 이어 HBcAb, HBeAg가 출현하고 HBsAb는 보통 수개월 후에 출현한다. 외견상 건강한 사람의 혈액을 수혈하였을 경우에도 B형 간염이 일어나는 것으로 보아 무증상 B형 간염바이러스 지속 감염자가 존재한다는 것을 알 수 있다.

3. 예방 및 치료

1) 예방

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

B형 간염의 예방을 위해 백신이 사용되며, HBIG(hepatitis B immunoglobulin)에는 고농도의 HBs 항체(Human anti-hepatitis B immunoglobulin, 제품명: 헤파빅 주)가 함유되어 있어 수동면역으로 이용된다. B형 간염백신은 HBsAg(Purified hepatitis B surface antigen, 제품명: 헤파빅스 진타에프 프리필드 시린지)을 포함하고 있어 능동면역으로 HBs 항체가 생성된다.

(1) 혈장 백신

최초로 개발된 백신으로 사용 경험과 연구 결과가 가장 많아 효과도 잘 알려진 백신이며 두 가지 종류가 있다. 하나는 포르말린 처리 혈장 백신이다. 이는 무증상 간염 항원 양성 보유자의 혈장을 2회 초원심하여 간염 항원만을 추출한 다음 다시 화학처리과정을 거친 후 불활성 과정으로 포르말린 처리를 하고 aluminum hydroxide 용매에 흡착시켜 최종 백신 제조 후에 방부제를 첨가한 백신과 다른 하나는 열처리 혈장 백신으로 포르말린 대신 2단계 열처리하여 불활성화시킨 백신이 있다.

(2) 유전자 재조합 백신

B형 간염바이러스의 HBs항원 유전자를 분리한 후 이를 효모나 CHO(Chinese hamster ovary) 세포를 이용하여 증식시킨 후 간염 항원을 추출하여 생산한 백신이다. 국내에서는 효모를 이용한 상품이 이미 사용되고 있으며, 효능은 혈장 백신과 비슷한 효과를 보인다.

현재 주로 사용되는 HBs항원 재조합 백신은 접종 이후 항체가 형성되지 않는 경우가 5~10%에 달하며 이러한 무반응자 군에 대해서는 면역반응을 증강시키는 것으로 알려져 있는 pre-S1, pre-S2 부위가 포함되어 있는 혈장 백신 또는 유전자 재조합 백신이 효과가 있다고 알려져 있으나 실제로 많이 사용되지는 않고 있다.

2) 치료

현재 경구용 항바이러스제는 핵산 유사체의 분류에 따라 뉴클레오시드 유사체와 뉴클레오티드 유사체로 나누는데, 뉴클레오시드 유사체에는 L-nucleoside analog 계통(lamivudine, telbivudine, clevudine)과 cyclopentane 계통(entecavir)이 있고, 뉴클레오티드 유사체에는 acyclic phosphonate 계통(adefovir, besifovir, tenofovir)이 있다. 또한 주사용 항바이러스제는 peginterferon α 등이 있다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

■ C형 간염바이러스(Hepatitis C virus, HCV)

C형 간염바이러스는 Flaviviridae과로 non-A, non-B형 만성간염, 간경변증 및 간암의 가장 중요한 원인으로 알려져 있으며, 국내에서도 B형 간염바이러스 다음으로 중요한 간염바이러스로 보고되고 있다. C형 간염의 특징은 감염자의 70~80%가 만성화되며, 만성 감염자의 20% 이상이 간경변이나 간암으로 진행된다.

1. 감염경로

C형 간염바이러스의 감염경로는 수혈 또는 불분명한 감염경로에 의해 발생되며 B형 간염바이러스와 마찬가지로 바이러스에 오염된 주사침이 문제가 되며 수혈과 오염된 혈액제제 등이 원인이 될 수도 있다. 성관계나 수직감염은 가능한 경로이지만 B형 간염바이러스나 HIV(human immunodeficiency virus)보다는 위험이 적다. 가족 중에 환자가 있을 경우 환자의 배우자를 제외하고는 다른 가족 구성원들에 대한 전염 위험은 그리 크지 않다.

2. 임상 증상

C형 간염의 임상 증상은 B형 간염에 비해 비교적 경미하지만 만성 간염으로 진행하는 경우가 많다. 대부분의 환자에서 증상은 없으나 조직학적 검사로 만성의 활동성 간염이 입증되어 간경변이나 간암으로 진전될 확률이 B형 간염보다 높다. C형 간염바이러스의 만성화율은 대단히 높아서 70~80%에 달하고, 일단 만성으로 되면 자연 치유는 거의 없다.

만성 C형 간염은 특징적으로 증상이 거의 없으며 증상이 있는 경우는 6%에 불과하고, 가장 흔한 증상은 피로감이다. 만성 C형 간염은 본인도 모르고 있다가 피로감으로 병원을 찾거나 정기적인 신체검사에서 간기능 검사의 이상이 발견되어 확인되는 경우가 많다. 만성 C형 간염에서 간 효소 수치인 ALT치는 약간만 올라가 있는 경우가 대부분이며 심지어 지속적으로 ALT치가 정상인 사람도 적지 않다.

그러나 이러한 사람에서도 간 조직검사에서는 심한 만성 간염을 갖고 있는 경우가 있기 때문에 ALT치가 정상이라고 완전히 안심할 수 있는 것은 아니다. 술을 많이 마시거나 조직검사 상 간염의 정도가 심하면 간경변증으로의 위험은 더 커진다. 만성 C형 간염은 일부 환자들에서는 서서히 진행하여 간부전, 간암 등으로 진행되는 심각한 질환이지만 다른 부류의 환자들에서는 간경변증이 발생한 상태에서도 매우 서서히 진행하는 다양한 양상을 보인다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

3. 예방 및 치료

1) 예방

C형 간염은 혈중 바이러스 농도가 극히 낮으며 숙주에 감염 시 숙주의 면역체계를 빠져나가 C형 간염바이러스에 특이적인 중화항체가 생성되지 않으며, 유전적 변이가 심하여 예방백신이나 공통적인 진단 항원을 제작하기 어려운 특징을 가진다. 면역글로블린은 C형 간염에 효과가 없으며 백신도 아직 개발되지 않고 있다.

2) 치료

만성 C형 간염 치료에는 interferon(또는 peginterferon)과 ribavirin 병합요법이 주된 치료법으로 오랫동안 사용되어 왔다. 하지만 최근 경구용 항바이러스제(direct acting agent, DAA)의 개발로 interferon 주사 없이도 만성 C형 간염을 치료할 수 있게 되었다.

▪ D형 간염바이러스(Hepatitis D virus)

D형 간염바이러스는 B형 간염바이러스보다 작은 구형의 혈액 매개 바이러스(Deltavirus 속)으로 독특하게 B형 간염바이러스 표면 항원을 이용하여 전파되는 불완전한 생활사를 갖는다. B형 간염바이러스는 D형 간염바이러스의 생활사에서 피막을 제공하여 세포에 안정성 및 간세포 침입 과정을 도와주므로 D형 간염바이러스의 병태생리는 한 숙주에서 두 종류 바이러스가 상호작용함으로써 복잡해진다.

D형 간염바이러스 복제는 간세포에서의 B형 간염바이러스 표지자들의 발현을 억제하거나 B형 간염바이러스 자체의 복제를 억제하기도 한다. B형 간염바이러스는 간세포 외 다른 세포도 감염시키지만, D형 간염바이러스는 오직 간세포만 감염시킨다.

1. 감염경로

D형 간염바이러스의 감염경로는 B형 간염바이러스와 흡사하다. B형 간염바이러스 감염률이 높은 경우 D형 간염바이러스 감염률도 높다. 미국과 서유럽의 경우 HBs항원 양성율 고위험군인 약물 투여자들과 혈우병 환자들에서 높은 반면 동성애 남자들과 무분별한 성생활자, 혈액투석 환자들, B형 간염바이러스 보균자의 가족들과 같은 고위험군에서는 감염률이 훨씬 낮다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

2. 임상 증상

D형 간염바이러스 감염은 심한 급성 및 진행성 만성 간질환을 일으킨다. 급성 D형 간염은 종종 전격성 간염으로 진행하며, 대부분 간경변 및 간실조로 진행한다. 보통의 급성간염과 같이 황달, 권태감, 식욕감퇴를 유발하며 만성으로 될 수 있다.

3. 예방 및 치료

D형 간염은 B형 간염 백신 접종으로 예방이 가능하지만 D형 간염의 위험군인 HBs항원 보유자는 불가능하다. 현재까지 시도된 약물 중 D형 간염 치료에 효과가 입증된 것은 알파 인터페론 뿐이다.

▪ E형 간염바이러스(Hepatitis E virus, HEV)

E형 간염바이러스는 Caliciviridae과에 속하며 E형 간염의 경우 국내 발생은 많지 않으나 최근 돼지로부터 인간으로 E형 간염바이러스의 전파가 보고되는 등 인수공통 전염병으로서의 가능성이 보고되고 있어 신종 전염병으로서 중요성이 강조되고 있다.

1. 감염경로

E형 간염바이러스의 감염경로는 경구로 감염되며 A형 간염과 유사한 점이 있지만, A형 간염보다 대규모의 유행을 일으킨다. 특히 임산부 감염 시 임산부 20% 이상의 치명률과 함께 태아의 33%의 유산을 초래하는 특징이 있다. 또한 E형 간염 환자의 분변이 오염된 음용수에 의해 수인성으로 대규모의 발생을 일으킬 수 있다.

2. 임상 증상

E형 간염바이러스에 감염되면 약 7~10일 정도의 잠복기를 거친 후 바이러스의 복제가 일어난다. A형 간염과 마찬가지로 만성화 및 보균자로 되지 않는다. 초기 증상은 황달이며 메스꺼움, 구토, 복부 통증, 흑뇨, 관절 통증, 발진, 설사, 가려움증이 수반된다. 발열과 간비대는 환자의 50%에서 발생한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

3. 예방 및 치료

E형 간염바이러스는 아직 백신은 없는 실정이며 다만 유행지역에서 제조된 면역글로블린에 의한 단기간의 방어 효과가 입증되었을 뿐이다.

▣ 간경변증(Cirrhosis)

간경변증은 만성 간손상(liver damage)에 의한 상처-회복 과정에서 발생하는 간섬유화(hepatic fibrogenesis)가 진행되어 조직학적으로 섬유성 반흔으로 둘러 싸이면서 재생 결절이 생긴 상태이다. 간손상이 만성적으로 반복되면 손상된 간세포는 더 이상 재생하지 못하고 콜라겐과 같은 세포외 기질로 대체된다.

간섬유화의 기전은 알코올, 간염바이러스, 담즙산 등 간손상의 원인에 따라 차이는 있지만 간손상에 의해 먼저 간세포가 손상받고 손상된 간세포에서 활성 산소기와 염증성 물질들을 분비하며 이어 쿠퍼세포(Kuffer's cell)와 염증세포들이 활성화되면서 모여들어 간성상세포(hepatic stellate cell)를 활성화시켜 일어난다. 간성상세포는 간섬유화의 발생, 유지 및 진행과 섬유량을 조절하는데 가장 핵심적인 역할을 하는 것으로 보고되어 있다.

간경변증은 합병증(복수, 황달, 간뇌증 및 정맥류 출혈 등)의 병력이나 임상 증거가 없는 간경변증을 동반하지 않은 대상성 간경변(代償性, compensated cirrhosis)과 각종 합병증을 동반하는 진행된 상태의 비대상성 간경변(非代償性, decompensated cirrhosis)으로 나눈다.

간경변증의 가장 흔한 합병증은 보수로 대상성 간경변증 환자에서 10년 내 약 60%가 관찰된다. 간경변증으로 입원한 환자의 약 2/3에서 복수가 확인되며, 복수 천자검사를 받았던 환자 중 60%가 그 원인이 간경변증이다. 간경변증에 의한 복수는 문맥압의 증가 및 나트륨과 수분의 부적절한 배출로 발생된다.

즉 간경변증으로 문맥압이 상승하면, 국소적인 혈관 확장 물질들(주로, nitric oxide)의 생성이 증가되어, 내장동맥 혈관의 확장(splanchnic arterial vasodilatation) 및 이로 인한 유효 동맥혈류량(effective arterial blood volume)의 저하가 발생된다. 이에 대한 보상 기전으로 교감신경계 및 레닌-앤지오텐신-알도스테론계, 항이뇨 호르몬들의 활성화로 신장에서 나트륨의 저류와 세포 외 수분이 증가되어 복수와 부종, 희석 저나트륨혈증이 초래된다.

간경변증의 진행으로 복수가 발생하면 삶의 질이 저하되고 예후가 불량하여, 중등도 이상의 복수(Grade

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

2, 3)가 발생될 경우에 1년 이내에 15%, 5년 이내 약 50%의 사망률을 보인다. B형간염 바이러스에 의한 간경변증 환자에서 신기능 저하와 복수가 동반된 경우 중앙 생존기간은 1년 정도이다. 따라서 간경변증 환자에서 복수의 발생은 비대상으로의 진행을 의미하므로, 간이식을 고려하는 단계가 된다.

만성 간염(Chronic hepatitis)

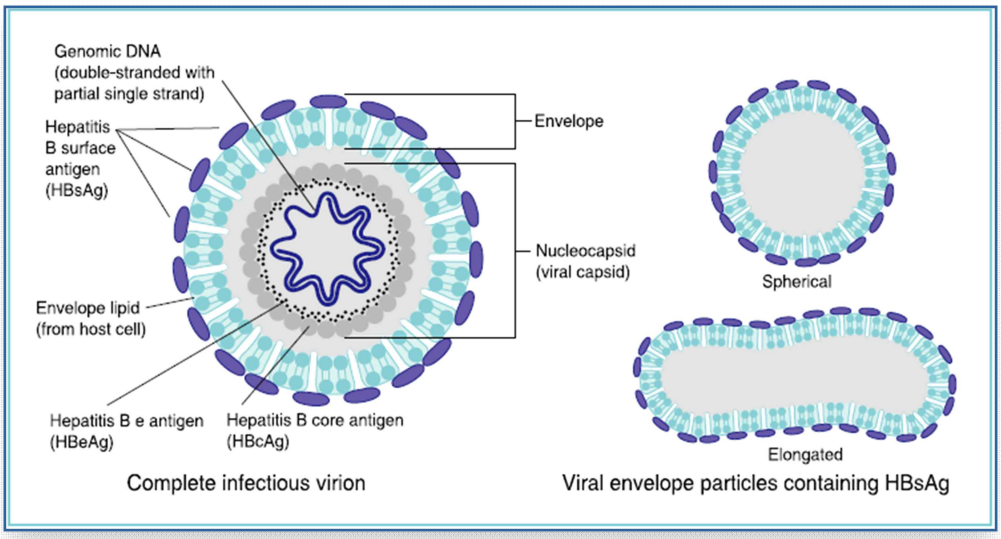
▣ 만성 B형 간염

B형 간염 바이러스에 의한 감염은 급성기와 만성기로 나눈다. 급성기의 경우 초기 감염 후 숙주의 면역기능이 정상이면 약 45~180일의 잠복기를 거쳐 황달, 전신 피로감, 구토, 간 기능 장애 등의 증상을 일시적으로 나타내고 바이러스의 항원을 인지하는 항체를 만들어 평생 면역을 획득한다. 하지만 전체 감염 중 약 10% 정도는 만성으로 이어지는데 바이러스가 지속적으로 복제와 생존을 통해 간 조직에 서서히 염증이 생기고 합병증을 일으키며 B형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg이 6개월 이상 양성이면 만성 B형 간염으로 정의한다.

▪ HBV(Hepatitis B virus)의 구조

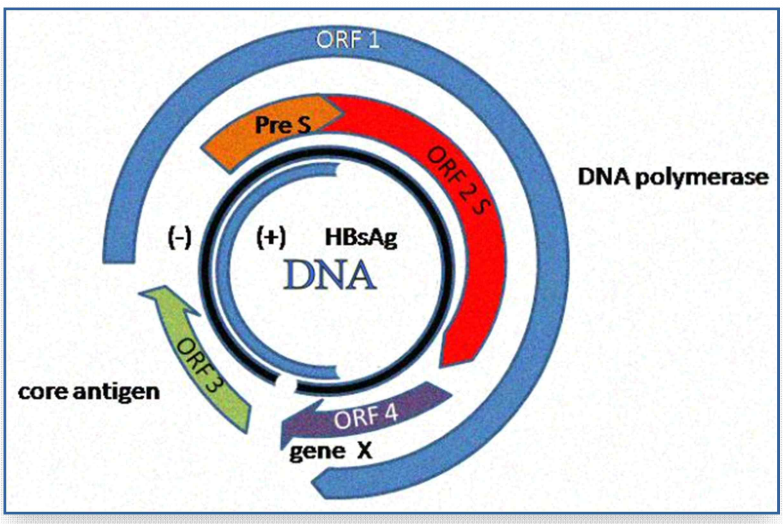
HBV는 Dane 입자(직경 42 nm)로서 DNA 바이러스 중 가장 작으며, 내부에는 원형의 DNA가 피각(capsid)으로 되어있는 20면체의 외피(envelope)로 둘러싸여 있다. HBV 항원은 표면 항원인 HBsAg(hepatitis B surface antigen)와 내부 핵에 있는 초기 항원인 HBeAg(hepatitis B early antigen)와 핵 항원인HBcAg(hepatitis B core antigen)가 있다. HBsAg는 단독으로 과잉 생산되면 말초혈액 내에서 핵이 없는 빈 원형(spherical)이나 튜브(elongated) 모양의 입자로도 발견된다. 내부에는 2가닥의 DNA 분자와 DNA 중합 효소가 있는데, HBV가 복제될 때 유전정보를 전사한 후 해독하는 과정에서 4분자의 mRNA가 생산되며, 이들 mRNA에 의해 바이러스가 복제(replication)된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



HBV Structure

HBV는 불완전한 이중 가닥으로 이루어진 DNA 바이러스로 완전한 원형의 음성 가닥(minus strand) DNA 안쪽에 불완전한 상보적 구조의 양성 가닥(plus strand) DNA가 위치한다. HBV 게놈을 4개의 ORF(open reading frame)가 둘러싸고 있는데 가장 길이가 긴 것은 중합 효소를 encoding하는 polymerase ORF이며, 다음은 바이러스 표면 단백을 encoding하는 surface ORF(또는 envelope ORF)로 이는 polymerase ORF 내에 겹쳐서 존재한다. 좀 더 작은 크기의 precore/core ORF와 core promoter/X ORF는 polymerase ORF와 일부 겹쳐진다.

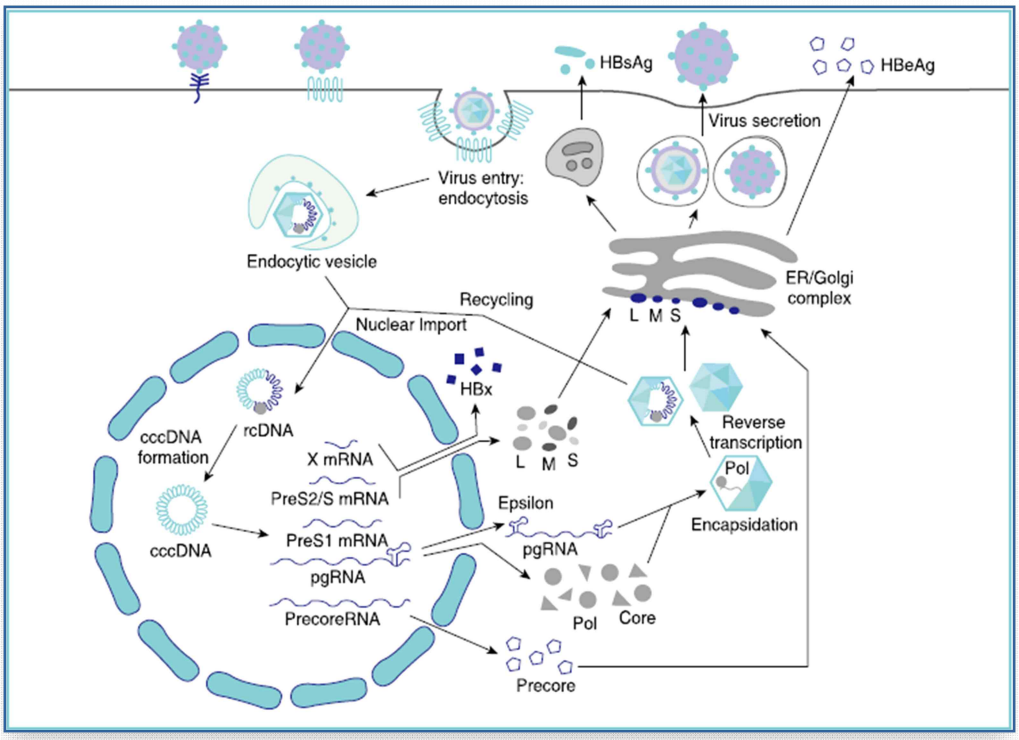


Hepatitis B Virus Genome

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

■ 생활사(Life style)

HBV가 체내에 들어온 후 간세포 표면에 달라붙어 세포 안으로 들어오는 침투과정, 세포질에서 껍질을 벗겨내고 핵안으로 침입해 복제를 하는 증식과정, 세포질에서 껍질을 쌓아 완전한 바이러스 형태로 재조합하는 조립과정, 간세포 밖으로 빠져나가는 배출 과정, 그리고 또다시 다른 간세포에 달라붙어 반복해서 증식하는 과정으로 이루어진다.



Life Cycle of Hepatitis B Virus

1. 부착(Attachment), 침투(penetration) 및 탈외피(uncoating)

HBV는 간세포 유동세포막(sinusoidal membrane)의 담즙산의 수송단백질인 NTCP(natrium taurocholate cotransport polypeptide) 수용체를 통해 endocytosis에 의해 간세포 내로 들어온다. 이어 외피(envelop) 단백질이 벗겨지면서 바이러스 유전자가 핵 진입(nuclear import)이 이루어진다.

2. 복제(Replication)

rcDNA(relaxed circular DNA)는 polymerase를 이용하여 cccDNA(covalently closed circular DNA)로

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

전환되는데, 이는 간세포 내에서 발견되는 viral DNA의 주된 형태로 모든 viral mRNA를 전사(transcription) 하는 주형(template)으로 작용한다.

cccDN는 간세포의 RNA polymerase II를 이용하여 pregenomic RNA(pgRNA)와 3종류의 subgenomic RNA(preS1 mRNA, preS2 mRNA, X mRNA)를 전사하는데, pgRNA는 유전체(genome)을 복제할 주형(template)과 precore/core와 polymerase를 만들며, subgenomic RNA는 각각 유전자 정보를 가지고 있다.

pgRNA는 핵에서 세포질로 나와 pgRNA를 중심으로 polymerase(pol)과 core와 함께 외피를 단백질로 둘러싸는 encapsidation 과정으로 진행되어 핵단백질(core protein)과 polymerase와 함께 core particle를 만들고, 역전사효소(reverse transcriptase)의 기능을 가진 HBV DNA polymerase를 이용하여 pg RNA로 부터 minus(−) strand를 만들고 이후 plus(+) strand가 합성되어 최종의 rcDNA이 형성된다. Subgenomic RNA들은 L(large) 단백, M(middle) 단백과 S(small) 단백 그리고 X 단백이 합성된다. 일부 rcDNA는 재사용(recycling)된다.

3. 조립(Assembly) 및 방출(release)

내형질 세망(endoplasmic reticulum, ER)에서 rcDNA와 HBsAg, HBcAg, HBeAg이 조립(합성)되어 골기체(golgi apparatus)에서 저장되었다가 성숙 HBV(maturated HCV, mHBV)로 된다. 세포질에서 pregenomic RNA를 중심으로 원래의 HBV DNA로 전환하는 조합과정을 거쳐 일부는 다시 핵안으로 들어가거나 나머지는 껍질을 입혀서 완전한 형태의 바이러스(mHBV)를 만들어 세포 밖으로 출아(budding)되면서 방출한다(exocytosis). 이후 주변 간세포에 감염되거나 재감염이 되어 꾸준히 증식하게 되며, 하루에 약 1011개의 바이러스가 생성할 수 있다.

▪ 내성 변이

인체 내에서의 HBV는 하루에도 1011 virion 이상이 새로 만들어지며 자연 상태에서도 바이러스 증식 도중에 수많은 돌연변이가 발생하게 된다. HBV의 돌연변이는 preS/S, polymerase, precore/core, X 등 4개의 해독틀(open reading frame, ORF) 모두에서 발생할 수 있다.

이 중 여러 항바이러스제의 타겟이 되는 polymerase ORF에 생긴 돌연변이 가운데 항바이러스제 영향 아래에서도 증식능이 있는 것들은 선택되어서 그 비율이 증가하여 우종이 된다. 최초 발생하는 내성 변이는

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

증식능이 저하되어 있기는 하지만 시간이 지남에 따라 보상 변이(compensatory mutation)가 추가로 발생하면서 증식능이 야생종(wild-type) 수준으로 회복하게 된다.

■ **HBV의 항원, 항체 및 DNA**

HBV은 HBsAg이 생화학적인 간 손상에 선행하여 혈중에 가장 먼저 출현하며 감염이 지속되는 동안 HBsAg이 검출된다. 증상이 나타나기 직전에 HBcAg의 분비형인 HBeAg 및 바이러스 DNA가 검출되기 시작하며 보통 급성 B형 간염의 경우에는 HBeAg이 6개월 이상 지속된다.

바이러스 DNA도 급성이나 만성 환자의 혈중에서 검출되어 B형 간염의 가장 확실한 지표가 된다. HBcAg에 대한 항체는 HBsAg 출현 2~4주 후에 나타나며, IgM 항체는 바이러스 복제가 활발하게 일어나고 있음을 나타낸다.

IgG 항체는 급성, 만성기는 물론 회복기를 거쳐 보통 평생 동안 지속된다. 잠복기(window period)는 급성 간염의 회복기 초에 HBsAg이 소멸된 다음 HBsAb가 나타나기 전 기간을 말하며 이 기간 중에는 HBcAg의 IgM만이 유일한 혈중 지표가 된다.

HBeAb 생성은 간세포에서 바이러스 복제의 감소 및 염증 경감을 나타내며 HBsAb는 가장 늦게 회복 말기에 나타나는 중화항체로서 감염에서 회복되었음을 의미하고 이후 재감염을 방지하게 된다.

1. B형 간염 표면 항원 및 항체[HBsAg 및 HBsAb(anti-HBs)]

1) HBsAg

HBsAg은 B형 간염 표면 항원으로 독립적으로 분포되어 있는 22㎚ 크기의 입자 혹은 Dane 입자이다. 이는 HBV의 질량 대비 70% 정도를 차지하는 주요 구조 단백질로 HBV 감염을 판단하는 가장 중요한 혈청학적 표지자이다. 즉 HBV에 감염된 후 제일 먼저 나타나는 혈청학적 표지로 혈청 중 HBsAg의 존재는 HBV 감염의 가능성을 의미한다.

따라서 만성 B형 간염의 자연 경과 중 HBsAg 소실이 되는 경우는 대부분 염증의 완쾌를 의미한다. 아울러 혈청 HBsAg 양은 항바이러스 치료 반응과 연관이 있는데 항바이러스 치료 중 혈청 HBsAg 감소는 간세포 내의 cccDNA 감소와 높은 관련성이 있음이 보고되었다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

2) HBsAb(Anti-HBs)

HBsAb는 HBsAg에 대한 항체로 B형 간염바이러스에 자연 감염되거나 B형 간염 백신 접종 후 나타난다. 이는 감염 초기에 나타나지 않고 대부분 HBsAg이 소실되어 완전히 회복된 이후에 나타나며 대부분의 환자에서 평생 지속되어 방어 항체로서의 기능을 담당한다. 따라서 HBsAb는 간염에서 회복되어 면역이 형성되었음을 나타내는 지표가 된다.

하지만 5~10%의 환자에서는 B형 간염에서 회복된 후에도 HBsAb가 생성되지 않으므로 B형 간염 core 항체(IgG HBcAb)의 유무를 검사하여 과거 감염 여부를 확인하는 것이 좋다. 또한 HBsAg과 HBsAb를 모두 가지고 있는 경우도 있는데 대부분 HBsAb가 혈중 바이러스를 중화시키는 능력이 없는 경우이며 HBV 보유자와 동일하게 관리하여야 한다.

2. B형 간염 envelope 항원 및 항체[HBeAg 및 HBeAb(anti-HBe)]

1) HBeAg

HBeAg은 HBsAg이 나타난 경우에만 나타나고 감염력이 가장 강한 시기에 나타나는 지표로서 보통 3~6주간 존재한다. 이는 HBsAg보다 존속기간이 짧으며 그 상태도 불안정하고, 보균자(carrier) 혈액의 감염성과 밀접하게 관련되어 있으며 용해성 단백 상태로 혈액 내에서 순환하고 HBV의 복제에 관여한다. 따라서 HBeAg이 검출(양성)되면 HBV DNA의 복제 활동이 활발하여 전염성이 높음을 의미한다.

2) HBeAb

일반적으로 HBeAg에 대한 항체(HBeAb)의 존재(양성)는 HBV의 역가 낮으며 감염성이 낮음을 의미한다. 하지만 이로써 감염 예후를 판단하지는 못하며 단지 HBeAg에서 HBeAb로의 혈청학적 표지의 전환으로 질병에서 회복되고 있음을 의미한다. HBeAg의 급속한 소멸은 완전히 회복되었을 가능성과 HBsAg의 완전 소멸을 의미하는 것으로 해석할 수 있다.

3. B형 간염 core 항원 및 항체[HBcAg 및 HBcAb(anti-HBc)]

1) HBcAg

HBcAg은 27㎚ 크기의 항원이며 용해성이 없고, 감염된 간세포 내에서 발현되며 혈중에서는 검출되지 않

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

는다. 따라서 이는 혈액 내에서 순환하지 않아 혈청학적 검사를 통해 혈액 중에서 HBcAg 자체로서는 검출되지 않는다.

2) HBcAb(Anti-HBc)

HBcAb는 HBc 항원에 대한 항체로 HBV에 감염되었던 적이 있음을 나타내며 백신 접종 후에는 생성되지 않는다. HBcAb는 증상이 나타나기 시작한 후 나타나며 일반적으로 한번 HBV에 감염된 사람은 평생 검출된다. 따라서 HBcAb는 HBV 감염의 전 과정에서 나타나며 급성기 IgM HBcAb는 HBsAg이 소실되고 HBcAb가 나타나기 이전인 항체 미형성기(window period)에도 양성으로 나타나므로 이 시기에 HBV 감염을 진단할 수 있는 유일한 지표가 된다.

IgG HBcAb는 HBV 감염 후 회복에 관계없이 나타나므로 간염에 대한 현재 및 과거력의 증거가 된다. 따라서 감염 직후부터 나타나기 시작하여 일생동안 검출되며 B형 간염의 모든 사람에서 검출된다. 만약 HBsAg과 함께 검출되면 진행성인 감염이 있음을 나타내고, HBsAb와 함께 검출되면 감염되었다가 회복되었음을 나타낸다.

3) IgM HBcAb

IgM HBcAb는 HBcAb가 처음 검출될 때부터 나타나며 일반적으로 증상이 나타나기 시작한 뒤로 6개월간 지속된다. 6개월 이내에 간염의 최근 감염 여부를 진단할 수 없을 정도로 역가가 내려가는 것이 보통이다. 따라서 이는 증상이 나타나기 시작하면 검출되기 시작하여 6개월 정도 존속한다. 6개월 이내에 검출할 수 없을 정도로 역가가 내려가는 것이 보통이므로 B형 간염의 최근 감염의 지표이다.

4. B형 간염 바이러스 DNA(HBV DNA)

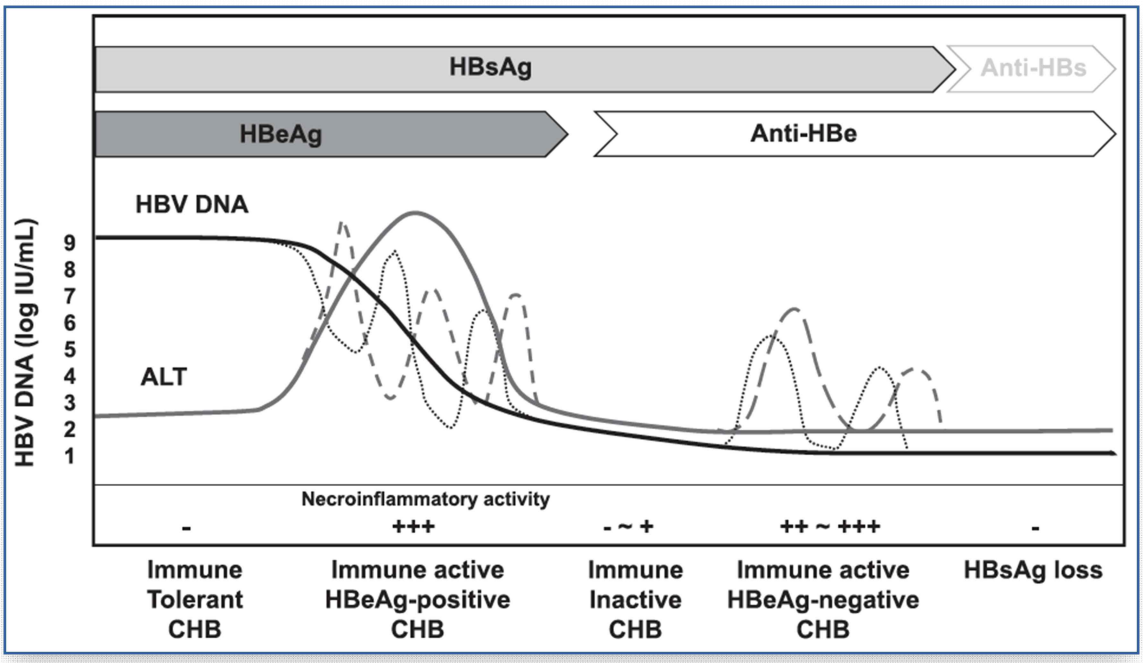
HBV DNA는 치료 전 만성 B형 간염의 향후 치료 효과를 예측하는 가장 중요한 인자이며, 치료 중 HBV DNA 수치의 변화는 항바이러스 치료 효과 및 내성을 예측하는 가장 중요한 인자이다. 최근 대규모 임상연구에서 진단 시 HBV DNA 수치가 증가할수록 간경변증 및 간세포암의 위험도가 증가하고, 간질환에 의한 사망률도 증가한다는 보고가 있다. 따라서 항바이러스 치료 중 정기적인 HBV DNA를 1-3개월 간격으로 추적하는 것이 치료의 효과 및 내성을 예측하는데 매우 유용하다.

HBV DNA 부하를 정확히 측정하는 검사로 1 mL 혈액 당 카피(copies) 혹은 IU(International Unit) 수

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

치로 표시된다. 현재 중합 효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 방법을 이용한 여러 종류의 검사법들이 개발되어 있으며 검사법에 따라 약간 차이가 있지만 대략 50~200 IU/mL(250~1,000 copies/mL) 이상에서 검출 가능하다. 최근에 사용하고 있는 실시간 중합 효소 연쇄 반응법(real-time PCR)은 보다 예민한 검사법이다.

▣ 만성 B형 간염(CBH)의 자연 경과 양상



Natural Course of Chronic Hepatitis B(만성 B형 간염 진료가이드라인 2018)

1. 면역 관용기(Immune tolerant phase)

면역 관용기는 초기 증식 HBV 보유 시기로서 바이러스 증식이 활발하여 HBeAg이 양성이면서 혈청 HBV DNA가 높지만, 활동 간염의 증거는 없는 시기이다. 이 시기에는 증상이 없고 ALT가 정상이며 간조직의 염증은 없거나 경미하다.

2. HBeAg 양성 면역 활동기(HBeAg-positive immune active phase)

HBeAg 양성 면역 활동기는 대부분의 면역 관용기 감염자들이 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역반응

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

이 시작되어 HBeAg 양성이고, 혈청 HBV DNA의 감소와 상승이 반복되며, 혈청 ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 시기이다.

이 시기의 간조직 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 간손상 정도에 따라 다양한 단계의 섬유화가 존재한다. 이러한 변화는 HBcAg 혹은 HBeAg에 대한 세포독성 T 세포의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 일부에서 HBeAg의 혈청전환이 이루어진다.

3. 면역 비활동기(Immune inactive phase)

면역 비활동기는 HBeAg 음성, anti-HBe 양성, 혈청 ALT 정상, 혈청 HBV DNA 불검출 또는 2,000 IU/mL 미만으로 매우 낮은 수준으로 지속되는 시기이다. 이 시기의 병리 조직 소견은 대부분 염증은 경미하지만 이전에 발생한 간손상을 반영하는 다양한 섬유화 소견을 보일 수 있다.

이 시기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 면역활동기 혹은 HBeAg 양성 면역 활동기로 다시 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간질환이 진행하게 된다.

4. HBeAg 음성 면역 활동기(HBeAg-negative immune active phase)

HBeAg 음성 면역 활동기는 HBeAg 음성/anti-HBe 양성으로 혈청 전환된 환자들의 약 20%는 혈청전환 이후에도 2,000 IU/mL 이상의 혈청 HBV DNA, 혈청 ALT의 상승 및 활동성 조직 괴사 소견을 보이는 시기이다. HBeAg 음성의 원인은 HBV의 PC(precore) 혹은 basal core promoter(BCP) 유전자 부위의 변이로 HBeAg을 생성하지 못하기 때문이다.

HBeAg 음성 면역 활동기는 HBeAg 양성 면역 활동기에 비하여 연령이 높고 섬유화율이 높으며 자연 관해율이 낮아 지속적으로 간세포에 염증이 동반되므로 대부분의 환자에서 섬유화 및 간경변증으로 진행하게 되는데, 33-35 혈청 HBV DNA와 혈청 ALT의 기복이 심해 실제 임상에서 예후가 양호한 면역 비활동기와 감별하기 어려운 경우가 많다. 36 따라서 면역 비활동기로 진단하였다면 적어도 첫 1년 동안은 혈청 HBV DNA와 ALT를 3개월 간격으로 측정해 항바이러스 치료가 필요한 HBeAg 음성 면역 활동기의 환자가 아닌지를 감별해야 한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

5. HBsAg 소실기(HBsAg loss phase)

HBsAg 소실기는 면역 비활동기의 환자들 중 1~2%/년 정도에서 이행한다. 이 시기는 HBV DNA가 혈청에서 대부분 검출되지 않으나 소수에서 HBV DNA가 낮게 일시적으로 확인되기도 한다. HBsAg의 소실은 기능적인 완치상태(functuional cure)이므로 간경변증으로의 진행은 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 HBsAg이 50세 이후에 소실되거나 HBsAg 소실 시기에 이미 간경변증이 동반된 경우, 그리고 남성인 경우는 간세포암종 발생의 위험도가 지속된다.

▣ 만성 C형 간염

C형 간염은 C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 감염되어 간에 염증이 발생하는 질환으로 감염된 환자의 혈액은 정상인의 상처 난 피부나 점막, 혈액 등을 통해 전염시킨다. C형 간염은 대부분 감염 초기에 증상이 없으며 성인에게 감염된 경우 B형 간염 바이러스 감염과 달리 75% 이상에서 만성화된다. 국내 간경변증 환자의 12%, 간세포암 환자의 15% 내외가 HCV에 의해 발병되며 HBV와 함께 만성 간질환을 일으키는 주요 원인이다.

급성 C형 간염은 HCV에 감염 된 후 인체 면역계에 의해 바이러스가 제거되어 감염 상태가 6개월 이내에 소실되는 경우이다. 주요 증상은 황달, 피로감 또는 메스꺼움 등 입니다. 급성 C형 간염은 만성화될 가능성이 55~85%로 매우 높다.

만성 C형 간염은 인체 면역계가 HCV를 완전히 제거하지 못하고 감염상태가 6개월 이상 지속되는 경우로 만성적으로 간의 염증이 지속되는 질환이다. 치료 없이 자연적으로 바이러스가 사라지는 경우는 거의 없고, 20~25년의 기간을 거치면서 5~20%가 간경변증으로 진행되며, 간경변증으로 진행한 환자는 연간 1~5%의 발생률로 간암으로 진행된다. 주요 증상은 피로감, 오른쪽 상 복부의 통증, 메스꺼움, 식욕부진 등이 나타날 수 있다.

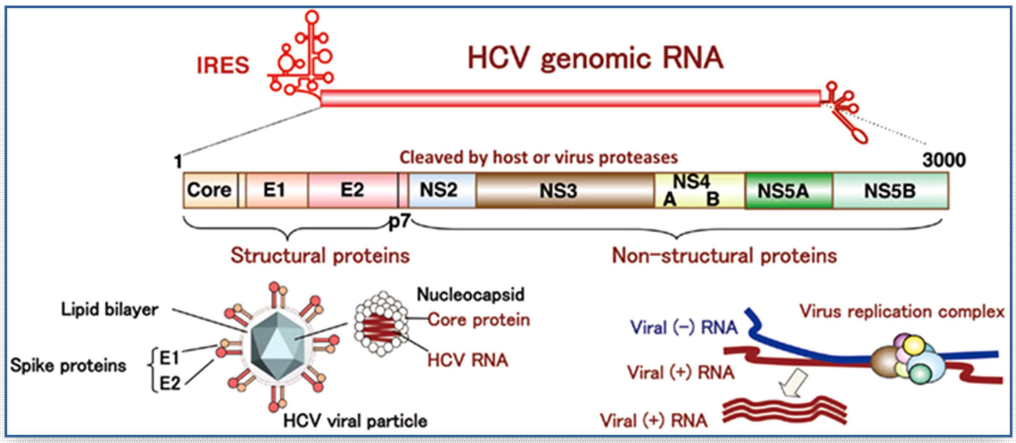
▪ HCV의 구조

HCV는 1989년 분리되어 기존에 non-A, non-B 간염으로 알려졌던 수혈연관 간염의 주된 원인 바이러스임이 밝혀졌다. 단일나선 RNA 바이러스로 Flaviviridae과에 속하는 hepacivirus이다. 유전체는 양 끝 부분

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

에 5′ 와 3′ 비전사 부위(untranslated region, UTR)를 가지는 긴 개방형 해독틀(open reading frame)로 구성되어 있다.

HCV는 염기서열의 구조 및 항원성에 근거하여 구조 단백(structural protein)인 core, 세포 표면 단백질 E1, E2(envelope 1, 2), 부위와 비구조 단백(nonstructural protein)인 p7, NS2, NS3, NS4 A/B, NS5 A/B 부위 등으로 구분된다. 5' UTR(5' untranslated region)은 서로 다른 HCV 유형들 사이에서 가장 변이 정도가 적은 부위로 유형들 간에 92%의 유사성을 가진다. 특히 피막 유전자 E2에는 hypervariable regions(HVR)이 존재하여 HCV 중 가장 많은 변이가 일어나는 부위이다.

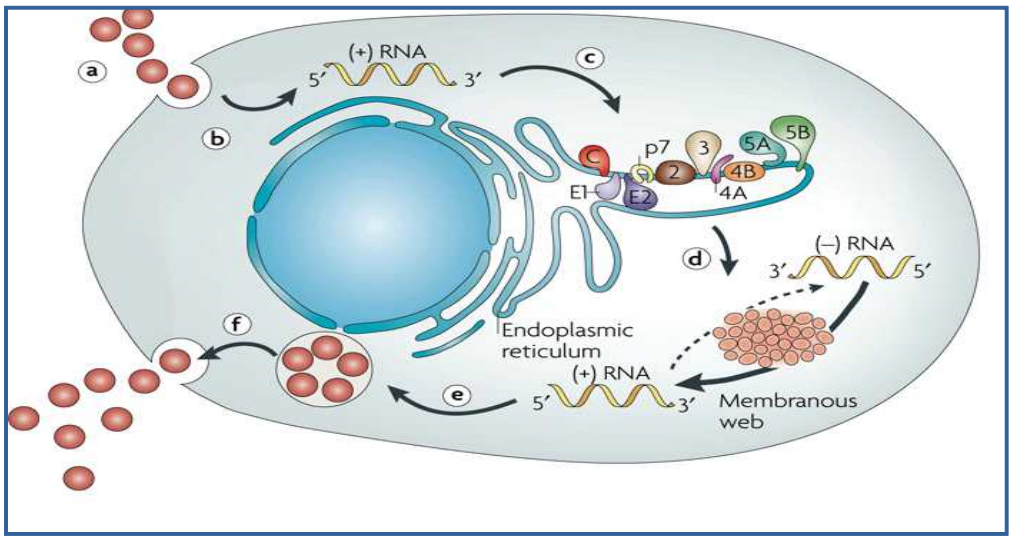


HCV structure(출처: www.maguzz.com)

■ 생활사(Life style)

HCV는 숙주의 지단백(lipoprotein)에 붙어 간세포 표면의 수용체를 통해 간세포 내로 이동한다. 들어온 바이러스 유전자는 소포체(endoplasmic reticulum, ER) 막에서 RNA 의존성 RNA 중합 효소(RNA dependent RNA polymerase)에 의해 복제(replication)되면서 전사(transcription), 번역(translation)되어 10개의 바이러스 단백을 생성한다. 즉 바이러스 유전자로부터 약 3,000개의 아미노산으로 구성된 하나의 다단백(polyprotein)이 생성된다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000



Life cycle of Hepatitis C Virus(출처: www.nature.com)

생성된 다단백은 숙주세포의 단백분해효소(protease)와 바이러스 자체의 단백분해효소(NS2/NS3, NS3/NS4A)들에 의해 3개의 구조 단백과 7개의 비구조 단백들로 잘린다.

구조단백들은 중합 효소에 의해 복제된 바이러스 유전자와 골지체에서 조합되어 바이러스 완성체를 이루고 완성된 바이러스 개체는 이동하여 세포 밖으로 배출하는 역할을 한다.

비구조단백 중 NS2와 NS3 단백은 단백분해효소(protease)로 작용하며 NS4A는 NS3의 보조인자(cofactor)로 작용한다. NS4B와 NS5A 단백의 기능은 아직 명확히 알려져 있지 않지만 세포질 내 소포체에서 RNA가 순조롭게 복제되고 바이러스 개체가 정상적으로 조립되는데 관여한다. NS5B 단백은 HCV RNA의 복제에서 가장 중요한 역할을 하는 RNA 의존성 RNA 중합 효소(RNA-dependent RNA polymerase)이다.

HCV는 복제과정에서 교정능력(proofreading ability)이 없기 때문에 돌연변이 발생 빈도가 높아 한 숙주 내에서도 염기서열이 다른 여러 변이형이 존재한다(quasispecies). HCV의 유전적 다양성은 RNA 바이러스의 생존전략으로 효과적인 증식억제 약물 개발이 어려운 원인이다.

■ **C형 간염 바이러스 유전자형(genotype)**

HCV는 단일 나선 RNA 바이러스로 염기 서열의 동일성 정도에 따라 1형부터 6형까지 6개의 HCV 유전자형이 있으며 유전자 아형(subtype)은 소문자로 1a, 1b 등으로 표시한다. 이에 대한 아형은 70개 이상이

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

존재하고 있다. 전 세계적으로 가장 많이 퍼져있는 유전자형 1b형은 HCV 치료제인 interferon에 저항성을 갖고 있다. 유전자형 2a와 2b는 일본과 이탈리아 북부에서 많이 유행하며, 유전자형 3은 인도에서 가장 빈번하게 유행하고 있는 형태이다. 유전자형 4는 아프리카 및 중앙아시아에서 유행한다. 우리나라에서는 주로 유전자형 1b와 2a형이 가장 많다.

따라서 HCV의 염기서열의 동일성 정도에 따라 일곱 가지의 유전형으로 분류하는데 보통 1형이 가장 많다. 대한간학회에 따르면 국내 만성 HCV 환자는 1b형(45%~59%)과 2a형(26%~51%) 유전자형이 95% 이상을 차지하고 기타 1a형, 2b형, 3형, 4형, 6형 등이다.

참고자료

국내 식약처 허가사항
미 FDA 허가사한
요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(약제)과 심사지침(2018)
대한간학회 만성B형간염 진료 가이드라인(2018)
대한 간학회 C형 간염 가이드라인(2017)
Korean J Clin Microbiol 2003 ; 6(2) : 89-96
The Korean Journal of Hepatology 2007 ; 13 : 447 - 488
대한내과학회지: 제 76 권 제 2 호 2009
J Korean Med Assoc 2009; 52(8): 831 - 837
Korean J Gastroenterol, Vol. 57 No. 3, March 2011
대한내과학회지: 제 85 권 제 3 호 2013
Korean J Gastroenterol Vol. 62 No. 1, 78-81, 2013
대한내과학회지: 제 86 권 제 5 호 2014
2014년 대한간학회 춘계 Single Topic Symposium
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016
대한내과학회지: 제 88 권 제 6 호 2015
각종 인터넷 자료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000