

## 장기간의 추적관찰에 따른 만성 B형 간염의 자연경과

연세대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기병 연구소, 병리학교실\*,  
예방의학교실\*\* 및 아주대학교 의과대학 소화기내과학교실\*\*\*

이광재\*\*\* · 한광협 · 전재윤 · 문영명 · 이상인 · 박인서 · 김호근\* · 박찬일\* · 오희철\*\*

= Abstract =

### Natural History of Chronic Hepatitis Type B throughout Long-term Follow-up

Kwang Jae Lee, M.D.<sup>\*\*\*</sup>, Kwang Heup Han, M.D., Jae Yun Chun, M.D.,  
Young Meung Moon, M.D., Sang In Lee, M.D., In Suh Park, M.D., Ho Geun Kim, M.D.\*,  
Chan Il Park, M.D.\* and Hee Chul Oh, M.D.\*\*

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Pathology\* and Preventive Medicine\*\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*  
*Department of Gastroenterology\*\*\*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

**Background/Aims:** Chronic hepatitis type B is highly-prevalent in Korea. However, few studies about its natural history and prognostic factors have been presented until now. The natural course and long-term prognosis of chronic hepatitis type B varies greatly, and this diversity makes it difficult to predict the clinical course of individual patients. The histologic finding is known to be a important prognostic factor. Thus we conducted this study to evaluate the natural history and prognostic factors of chronic hepatitis type B in Korea. **Methods:** The authors analyzed the clinical courses of 147 patients with clinicopathologically proven chronic hepatitis type B through long-term follow-up from the time of the initial biopsy according to histologic classification. 15 patients had chronic persistent hepatitis(CPH). 61 patients had chronic active hepatitis without bridging necrosis(CAH-BN). 46 patients had chronic hepatitis with bridging necrosis(CAH+BN). 25 patients had chronic active hepatitis with early cirrhotic change(CAH+LC). They were followed for 24 to 150 months(mean 70.8(±25.8)). **Results:** The probability of developing cirrhosis in chronic hepatitis type B was 0%, 2%, 10%, 18%, 23%, 28%, 37%, 49%, 54% in 1 year to 9 years, respectively. The 5-year cumulative probability of developing cirrhosis was 9% in CPH, 14% in CAH-BN, 22% in CAH+BN, and 55% in CAH+LC. The significant prognostic factors of developing cirrhosis were age(p<0.01) and histologic classification(p<0.001). The probability of developing decompensated cirrhosis in chronic hepatitis type B was 0%, 0%, 0%, 1%, 5%, 13%, 17%, 28%, and 32% in 1 year to 9 years, respectively. The probability of developing hepatocellular carcinoma(HCC) in chronic hepatitis type B was 0%, 0%, 0%, 1%, 3%, 3%, 6%, 8% and 8% in 1 year to 9 years, respectively. The significant prognostic factor of developing HCC was age. **Conclusions:** The results of this study explored the natural history and prognostic factors of chronic hepatitis type B. 5-year cumulative probability of developing cirrhosis, decompensated cirrhosis and HCC was 23%, 5% and 3%, respectively. Histologic classification and age were significant prognostic factors for the development of cirrhosis. Age was a significant prognostic factor for the development of HCC. (**Korean J Gastroenterol 1997;29:343 - 351**)

Key Words: Chronic hepatitis type B, Liver cirrhosis, Hepatocellular carcinoma

접수: 1996년 1월 5일, 승인: 1997년 2월 1일  
연락처 : 이광재, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지, 아주대학병원 소화기내과

## 서 론

만성 간염이란 간을 원발성으로 침범하는 만성 염증성 질환들을 총칭하며, 간염바이러스와 아직까지 발생기전이 불명확한 여러가지 원인들에 의해 유발된다. 만성 간염은 조직학적 소견에 따라서 만성 지속성 간염과 만성 활동성 간염으로 분류되어 왔으나,<sup>1</sup> 만성 소염성 간염이란 개념이 도입되었고, 만성 활동성 간염도 가교상 괴사(bridging necrosis)가 없는 경미한 유형과 가교상 괴사가 있는 심한 유형으로 세분되었다.<sup>2,3</sup> 만성 간염은 조직학적 소견과 간염 바이러스 증식의 지속성 여부에 따라 다양한 자연경과를 보인다고 알려져 있다.

우리나라는 HBsAg 양성률이 높고,<sup>4,8</sup> B형 간염 바이러스에 의한 만성 간염, 간경변증, 간암의 유병률 또한 높지만, 만성 B형 간염의 자연경과 및 예후 인자에 대한 국내보고는 거의 없는 실정이다. 특히 조직학적으로 확진된 만성 B형 간염환자를 대상으로 조직분류에 따른 자연경과를 관찰한 연구는 아직 없었다.

이에 본 연구에서는 복강경 직시하 간침생검으로 만성 B형 간염으로 확진된 환자들중, 비교적 규칙적으로 장기간의 추적이 가능하였던 환자를 대상으로 만성 지속성 간염(Chronic persistent hepatitis,

CPH), 가교상 괴사가 없는 만성 활동성 간염(Chronic active hepatitis without bridging necrosis, CAH-BN), 가교상 괴사가 있는 만성 활동성 간염(Chronic active hepatitis with bridging necrosis, CAH+BN), 초기 조직학적 경변변화를 동반한 만성 활동성 간염(Chronic active hepatitis with early cirrhotic change, CAH+LC)의 4군으로 분류하여 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증과 간암의 누적 발생률 및 관련된 예후인자를 분석하여 만성 B형 간염의 자연경과를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1982년에서 1988년까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 입원하여 복강경직시하 간침생검으로 만성 B형 간염으로 확진된 환자들중 적어도 6개월이내의 간격으로 2년이상 규칙적인 추적관찰이 가능하였던 147명을 대상으로 하였고, 추적기간 동안 면역억제제나 항바이러스제를 투여하였던 경우는 제외하였다. 대상환자의 연령분포는 17세부터 65세까지로 평균 연령은 35.0( $\pm$ 10.6)세였고, 남녀비는 3.9:1이었으며, 추적 기간은 24개월부터 150개월까지, 평균 70.8( $\pm$ 25.8)개월이었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Patients

|                                      | Histologic classification |                     |                     |                     | Total           |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
|                                      | CPH <sup>1</sup>          | CAH-BN <sup>2</sup> | CAH+BN <sup>3</sup> | CAH+LC <sup>4</sup> |                 |
| No. of Patients                      | 15                        | 61                  | 46                  | 25                  | 147             |
| Age<br>(Mean $\pm$ SD, years)        | 38.6 $\pm$ 10.1           | 32.7 $\pm$ 10.7     | 34.8 $\pm$ 10.0     | 38.5 $\pm$ 10.9     | 35.0 $\pm$ 10.6 |
| Sex(M/F)                             | 15/1                      | 47/14               | 33/13               | 22/3                | 117/30          |
| Follow-up<br>(Mean $\pm$ SD, months) | 70.4 $\pm$ 25.0           | 69.2 $\pm$ 28.1     | 75.6 $\pm$ 24.6     | 65.9 $\pm$ 22.1     | 70.8 $\pm$ 25.8 |
| HBsAg(+)                             | 12(80%)                   | 51(84%)             | 36(78%)             | 17(68%)             | 116(79%)        |

<sup>1</sup>Chronic persistent hepatitis

<sup>2</sup>Chronic active hepatitis without bridging necrosis

<sup>3</sup>Chronic active hepatitis with bridging necrosis

<sup>4</sup>Chronic active hepatitis with liver cirrhosis

2. 방 법

환자는 전예에서 만성 B형 간염의 확진을 위해 복강경 직시하 간침생검을 실시하였으며 간침생검 시행일을 추적관찰의 기점으로 잡았다. 대상환자는 3-6개월마다 정기적으로 추적관찰하였으며, 추적검사로 간기능 검사 및 복부 초음파검사를 반복 실시하였다. 간경변증은 조직학적으로 진단되었거나, 복강경 검사나 수술소견상 간표면의 대결절성 변화가 뚜렷하게 있는 경우, 상부소화관 내시경검사상 식도 정맥류나 위정맥류가 관찰되는 경우, 복부 초음파검사상 간경변증에 합당한 소견이 있는 경우(간변연의 둔화, 간실질음영의 조대화, 간내혈관의 협소 및 사행, 비장종대, 측부혈행로의 소견중 간표면이 불규칙할 때는 3항목 이상, 간표면이 결절상일 때는 2항목 이상인 경우)<sup>9</sup>중 어느 한가지 기준에 합당하면 간경변증으로 진단되었다. 추적기간중 간경변증으로 진행된 환자에서 복부 초음파검사상 복수가 있거나, 혈청 빌리루빈 3.0mg/dl 이상, 혈청 알부민 3.0mg/dl 이하, 프로트롬빈 시간이 대조군의 40% 이하, 혈소판수 7만이하의 기준들중 어느 한가지 소견이라도 있으면 비대상성 간경변증으로 진단하였다.<sup>10</sup> 원발성 간암은 조직검사상 증명된 경우, 복부 초음파 혹은 복부 전산화단층촬영상 간에 종괴가 관찰되면서 alpha-fetoprotein의 상승(400ng/ml 이상)이 있는 경우, 전형적인 간동맥조영술 소견을 보이는 경우로 정의하였다.

HBsAg, HBeAg, anti-HBe와 같은 간염 바이러스 표지자는 방사면역법으로 측정하였고, 생화학적 간

기능 검사는 sequential multiple autoanalyzer를 이용하였다. HBeAg은 규칙적으로 추적검사 하지는 않았으나 간생검을 실시할 때는 전 예에서 HBeAg을 측정하였으며 전체 대상환자의 추적기점에서 HBeAg 양성률은 78.9%(116/147)였다(Table 1).

대상성 간경변증, 비대상성 간경변증, 간암의 누적 발생확률은 Kaplan-Meier법을 이용하였고, 각각의 발생에 영향을 미치는 예후인자로는 연령, 성, 초기 HBeAg 양성여부, 조직분류의 4가지 인자에 대해 다변량 분석법으로 Cox's multiple regression model을 사용하여 다변량 분석을 실시하였다. 또한 각 분류군간의 차이에 대한 유의성 검증은 log-rank test를 이용하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

대상환자는 총 147명으로 이중 CPH 15명, CAH-BN 61명, CAH+BN 46명, CAH+LC 25명이었다. 각 군의 평균 연령은 38.6(±10.1)세, 32.7(±10.7)세, 34.8(±10.0)세, 38.5(±10.9)세였고, 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 각 군의 평균 추적기간은 70.4(±25.0)개월, 69.2(±28.1)개월, 75.6(±24.6)개월, 65.9(±22.1)개월이었고, 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 추적기점에서의 각 군의 HBeAg 양성률은 80%(12/15), 84%(51/61), 78%(36/46), 68%(17/25)로 CAH-BN군에서 가장 높았고 CAH+LC군에서 가장 낮았으나, 통계상의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 2. Follow-up Results according to Histologic Classification

| Results<br>(No.)            | Histologic classification |                  |                  |                  | Total |
|-----------------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
|                             | CPH<br>(n=15)             | CAH-BN<br>(n=61) | CAH+BN<br>(n=46) | CAH+LC<br>(n=25) |       |
| Liver Cirrhosis             | 2                         | 11               | 19               | 12               | 44    |
| Decompensation <sup>1</sup> | 2                         | 6                | 9                | 6                | 23    |
| HCC <sup>2</sup>            | 0                         | 3                | 1                | 3                | 7     |

<sup>1</sup>Decompensated liver cirrhosis

<sup>2</sup>Hepatocellular cancer

2. 대상성 간경변증의 누적 발생확률

대상환자 147명중 추적기간중에 간경변증으로 진단된 경우는 44명(29.9%)이었고(table 2), 대상성 간경변증의 평균 진단시기는 53.6(±24.4)개월이었다. 각 군에서 대상성 간경변증의 평균 진단시기는 CPH 65.3(±10.2)개월, CAH-BN 54.4(±24.2)개월, CAH+BN 63.2(±27.3)개월, CAH+LC 36.4(±11.3)개월이었다. 전체 대상환자에서 대상성 간경변증의 누적 발생확률은 1년에서 9년까지 1년간격으로 0%, 2%, 10%, 18%, 23%, 28%, 37%, 49%, 54%였다(Fig. 1). CPH에서는 1년에서 4년까지는 0%, 5년부터 7년까지는 각각 9%, 19%, 19%였고, CAH-BN에서는 1년에서 9년까지 1년간격으로 0%, 0%, 8%, 12%, 14%, 17%, 27%, 27%, 37%였다. CPH+BN에서는 1년에서 8년까지 각각 0%, 0%, 9%, 16%, 22%, 28%, 42%, 68%였고, CAH+LC에서는 1년에서 6년까지 각각 0%, 12%, 25%, 50%, 55%, 55%였다(Fig. 1). 5년후 대상성 간경변증의 누적 발생확률은 전체 대상환자에서 23%, CPH 9%, CAH-BN 14%, CAH+BN 22%, CAH+LC 55%였다.

3. 간경변증의 발생과 관련된 예후인자

간경변증의 발생에 영향을 미치는 예후인자로는

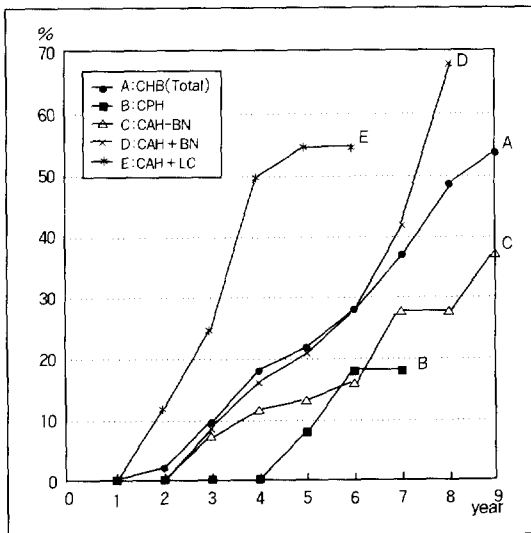


Fig. 1. Cumulative probability of developing cirrhosis

40세 미만보다 40세 이상인 경우에 간경변증 발생확률이 높았으며(p=0.0054)(Fig. 2), CAH-BN보다 CAH+BN (p= 0.0311)이나, CAH+LC(p=0.0008)의 간경변증 발생확률이 높았다(Fig. 1). 초기 HBeAg 양성군과 음성군간에 간경변증 발생확률의 유의한 차이는 없었다(p= 0.9852). 연령(p=0.0055)과 조직분류(p=0.0002)는 간경변증 발생의 유의한 예후인자였으나, 성 및 초기 HBeAg 양성여부는 유의한 예후인자가 아니었다.

4. 비대상성 간경변증의 누적 발생확률

대상환자 147명중 비대상성 간경변증으로 진단된 경우는 23명(15.6%)이었고(Table 2), 진단시기는 평균 78.3(±22.3)개월이었다. CPH 15명중 2명(13.3%), CAH-BN 61명중 6명(9.8%), CAH+BN 46명중 9명(19.6%), CAH+LC 25명중 6명(24.0%)이 비대상성 간경변증으로 진행되었다. 각 군의 평균 비대상성 간경변증 진단시기는 각각 65.3(±10.2)개월, 54.4(±24.2)개월, 63.2(±27.3)개월, 36.4(±11.3)개월이었다. 전체 대상환자에서 비대상성 간경변증의 누적 발생확률은 1년에서 3년까지는 0%, 4년부터 9년까지는 각각 1%, 5%, 13%, 17%, 28%, 32%였다(Fig. 3). CPH에서 비대상성 간경변증의 누적 발생확률은 1년에서 5년까지는 0%, 6년 10%, 7년 10%

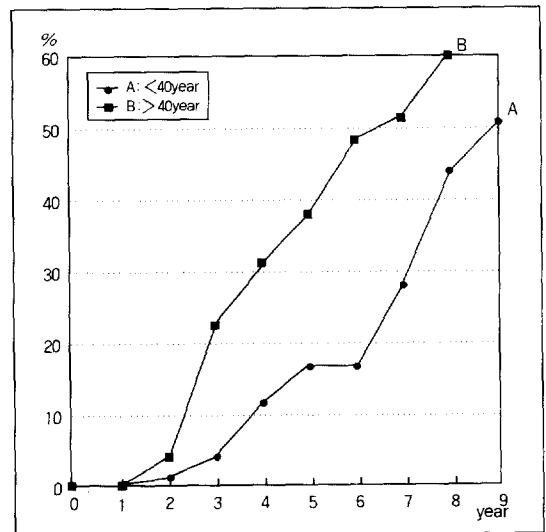


Fig. 2. Cumulative probability of developing liver cirrhosis according to age

였고, CAH-BN에서는 1년에서 4년까지는 0%, 5년에서 9년까지는 각각 2%, 11%, 11%, 18%, 18%였다. CAH+BN에서는 1년에서 3년까지 0%, 4년부터 9년까지는 각각 2%, 8%, 11%, 14%, 20%, 28%였고, CAH+LC환자에서는 1년에서 4년까지 0%, 5년 6%, 6년 31%였다(Fig. 3).

5. 간암의 누적 발생확률

대상환자 147명중 추적기간중에 간암으로 진단된 환자는 7명(4.8%)이었고(Table 2), 간암 진단시기는 평균 72.9(±21.1)개월이었다. 7명의 간암환자중 간암 진단전에 간경변증으로 진단되었던 환자는 5명(71%)이었다. 전체 대상환자에서 간암의 누적 발생확률은 1년에서 3년까지는 0%, 4년부터 9년까지는 각각 1%, 3%, 3%, 6%, 8%, 8%였다(Fig. 4). CPH에서는 간암의 발생이 없었으며, CAH-BN에서는 1년에서 3년까지 0%, 4년부터 9년까지는 각각 2%, 4%, 4%, 9%, 9%, 9%였다. CAH+BN에서는 1년에서 7년까지 0%, 8년 6%, 9년 6%였으며, CAH+LC에서는 1년에서 4년까지 0%, 5년에서 7년까지는 각각 6%, 6%, 21%였다(Fig. 4). 5년후 간암의 누적 발생확률은 전체 대상환자에서 3%, CPH 0%, CAH-BN 4%, CAH+BN 0%, CAH+LC 6%였다.

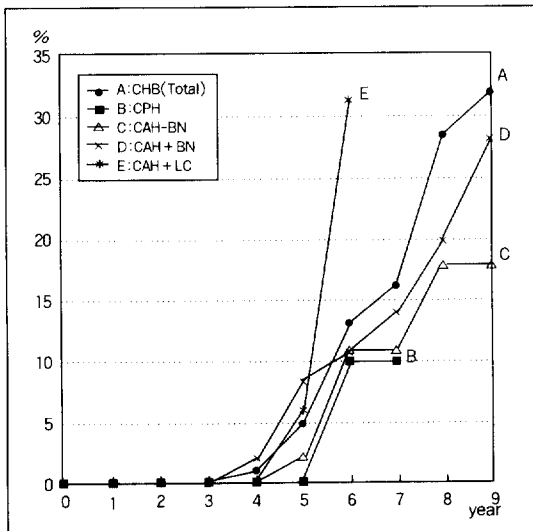


Fig. 3. Cumulative probability of developing decompensated cirrhosis

6. 간암 발생과 관련된 예후인자

간암의 발생에는 연령이 유의한 예후인자였으며 (p=0.0130), 40세미만보다 40세이상에서 간암의 발생확률이 높았다(P=0.0128)(Fig. 5). 성, 초기 HBeAg 양성여부 및 조직분류는 유의한 예후인자가 아니었다.

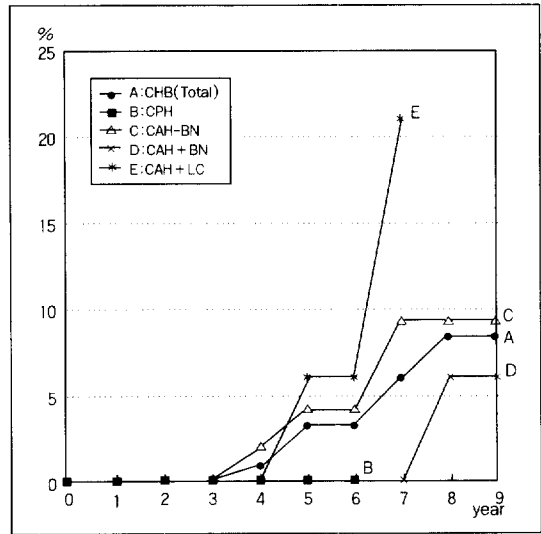


Fig. 4. Cumulative probability of developing hepatocellular carcinoma

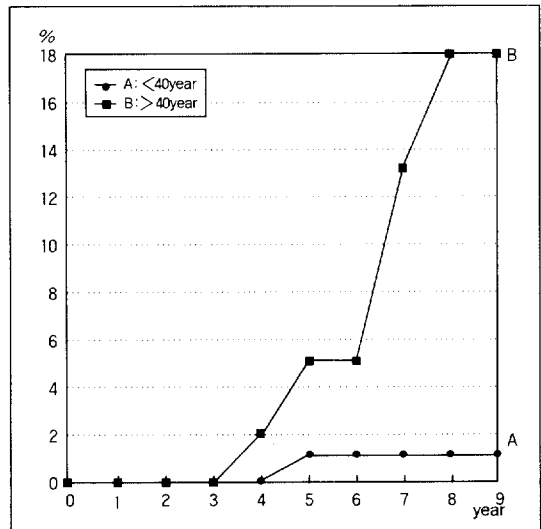


Fig. 5. Cumulative probability of developing hepatocellular carcinoma according to age

## 고 찰

만성 간염은 조직학적 소견에 따라서 CPH와 CAH로 분류되어 왔으나,<sup>1</sup> 만성 소엽성 간염이란 개념이 도입되었고, CAH도 가교상 괴사(bridging necrosis)가 없는 경미한 유형과 가교상 괴사가 있는 심한 유형으로 세분되었다.<sup>2,3</sup> CPH는 임상증상과 간기능 검사의 이상이 경미하여 우연히 발견되는 경우가 많고 간경변증으로 잘 진행되지 않는다. 그러나 CAH는 간경변증으로 진행되는 경우가 비교적 많으며, 특히 섬유증격이 간세포주 사이로 연장되어 로젯(rossette)형태의 간세포군을 고립시키는 모양을 보이거나 문맥-중심간, 또는 문맥-문맥간 가교상 괴사가 관찰되는 심한 경우에는 간경변증으로 진행될 가능성이 매우 높아서 조직학적 소견이 만성 간염의 예후를 판단하는데 매우 중요하다. 본 연구에서는 간침생검으로 확진된 환자만을 대상으로 조직학적 분류에 따라 자연경과를 알아보았다.

684명의 조직학적으로 확진된 만성 B형 간염환자를 대상으로 한 Liaw 등<sup>11</sup>의 연구에서는 간경변증의 누적 발생확률이 1년에서 5년까지 각각 2%, 4%, 6%, 9%, 13%였다. 그러나 이 연구에서는 추적기간 중에 간경변증을 조직검사로 진단하였지만 간경변증으로의 진행이 의심되었던 모든 환자에서 간조직 검사나 복강경검사를 실시하지 못해서 결과가 과소평가되었을 가능성이 높고, 만성 B형 간염환자를 조직소견에 따라 분류해서 분석하지 못한 한계가 있었다. 105명의 조직학적으로 확진된 만성 B형 간염 환자를 대상으로 조직소견에 따라서 CPH, CAH-BN, CAH+BN으로 분류하고 전례에서 추적 간조직 검사를 실시했던 Fattovich 등<sup>12</sup>의 전향적 연구에서는 간경변증의 누적 발생확률이 1년에서 9년까지 각각 5%, 7%, 7%, 18%, 20%, 35%, 35%, 45%, 55%이었다. 이 중 CPH(46명)는 1년에서 2년까지는 0%, 3년부터 7년까지는 각각 5%, 5%, 5%, 15%, 15%였고, CAH-BN(51명)은 1년에서 5년까지 각각 4%, 6%, 6%, 15%, 15%였으며, CAH+BN(8명)은 1년에서 3년까지 각각 37%, 50%, 50%였다. 국내에서는 903명의 만성 B형 간염환자를 대상으로

간경변증의 누적 발생확률을 5년 10%, 10년 24%, 15년 38%, 20년 48%로 보고한 문헌이 있으나, 조직학적으로 확진된 환자만을 대상으로 한 것은 아니었다.<sup>13</sup> 본 연구에서는 조직학적으로 확진된 환자만을 대상으로 조직소견에 따라 분류하여 분석하였으며, 5년후 간경변증의 누적 발생확률이 전체 대상환자에서 23%, CPH 9%, CAH-BN 14%, CAH+BN 22%, CAH+LC에서 55%였다.

간경변증의 발생에 영향을 미치는 예후인자로 Liaw 등<sup>11</sup>은 고연령, 급성 악화의 반복, 비대상성의 발생력, HBeAg의 음성전환이 동반되지 않은 급성 악화, HBeAg의 재출현을, Fattovich 등<sup>12</sup>은 고연령, 가교상 괴사의 존재, B형 간염 바이러스 DNA (HBV-DNA)의 지속적 존재를 유의한 인자로 보고하였다. 본 연구에서는 성, 연령, 초기 HBeAg양성 여부, 조직분류의 4가지 인자에 대해 유의성을 분석한 결과, 고연령 및 심한 조직소견이 그렇지 않은 경우보다 간경변증으로 진행이 잘 됨을 알 수 있었다. 추적기점에서의 HBeAg 양성 여부는 HBeAg의 연간 자연 소실률이 3-25%이고,<sup>14-16</sup> 일부 환자에서는 pre-core 유전자 돌연변이형 간염 바이러스가 있을 수 있으며,<sup>17,18</sup> 사라진 HBeAg이 다시 양전되는 간염 바이러스의 재활성화가 추적기간중에 일어날 수 있으므로<sup>16,19</sup> 유의한 예후인자가 아니었을 것으로 추정된다. 이런 경우에는 혈청 HBV-DNA를 규칙적으로 추적 검사해 보면 바이러스 증식의 지속성 여부가 간경변증의 발생에 미치는 영향을 알 수 있을 것이다.

B형 간염바이러스와 C형 간염바이러스의 만성 감염은 간세포암 발생의 중요한 원인이며, 특히 B형 간염바이러스의 만성 보유자는 비보유자에 비해 높은 간세포암 발생 위험도를 갖고 있어<sup>20</sup> B형 간염 바이러스 보유자가 많은 우리나라에서 큰 문제가 되고 있다. 조직학적으로 확진된 만성 B형 간염환자 127명을 대상으로한 Takano 등<sup>21</sup>의 연구에서 간암의 누적 발생확률은 1년에서 7년까지 0%, 8년 2%, 9년 10%, 10년 10%였다. 국내에서 김 등<sup>13</sup>은 임상적으로 진단된 만성 B형 간염환자에서 5년, 10년, 15년 및 20년후의 간암의 누적 발생확률을 각각 2.7%, 11%, 25%, 35%로 보고하였다. 본 연구에서

는 연간 간암으로의 진행률 0.8%, 5년후 누적 발생 확률 3% 이었다. 만성 C형 간염에서 간암의 누적 발생확률은 1년에서 10년까지 각각 0%, 2%, 2%, 2%, 4%, 5%, 10%, 10%, 18%, 25%로 만성 B형 간염보다 만성 C형 간염에서 2.7배나 간암의 발생위험이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>21</sup> 그러나 우리나라에서는 아직 이에 대한 연구보고가 없으므로 향후 만성 C형 간염의 자연경과 및 관련된 예후인자를 밝히는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

간암 발생에 영향을 미치는 예후인자로는 연령과 남성이 위험인자로 알려져 있다.<sup>22</sup> 본 연구에서는 5년후의 누적 발생확률이 40세미만 1%, 40세이상 5%로 40세이상의 고연령층에서 간암의 발생위험이 높았고, 성에 따른 간암 발생의 유의한 차이는 없었다. 간염 바이러스 이외의 다른 원인에 의한 간경변증에서도 간암이 호발되고,<sup>23</sup> 간경변증으로 사망한 환자를 부검한 결과 20-40%에서 간암이 발견되었다는 연구보고도 있어<sup>24</sup> 간경변증 자체도 독립적인 간암의 원인으로 간주되고 있으며, 본 연구결과에서도 총 7명의 간암환자중 5명(71%)이 간경변증으로 진단된 이후에 간암으로 진단되었다.

만성 B형 간염환자의 5년 생존률은 조직학적으로 확진된 379명의 만성 B형 간염환자를 대상으로 한 Weissberg 등<sup>25</sup>의 연구에서 CPH 97%, CAH 86%, CAH+LC 55%이었다. 국내에는 조직학적으로 확진된 환자를 대상으로 한 생존률에 대한 연구가 없으므로 향후 생존률에 대한 분석이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구 결과 우리나라 만성 B형 간염환자에서 5년후 간경변증의 누적 발생확률은 23%, 비대상성 간경변증의 누적 발생확률은 5%, 간암의 누적 발생확률은 3%였고, 간경변증의 발생에는 연령 및 조직분류, 간암의 발생에는 연령이 유의한 예후인자임을 알 수 있었다.

## 요 약

**목적:** 복강경 직시하 간침생검으로 만성 B형 간염으로 확진된 환자들중 비교적 규칙적으로 장기간의 추적이 가능하였던 환자를 대상으로 CPH, CAH-

BN, CAH+BN, CAH+LC의 4군으로 분류하여 간경변증, 비대상성 간경변증 및 간암의 누적 발생확률과 관련된 예후인자를 분석하여 만성 B형 간염의 자연경과를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1982년에서 1988년까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 입원하여 복강경직시하 간침생검으로 만성 B형 간염으로 확진된 환자들중 적어도 6개월 이내의 간격으로 2년이상 규칙적인 추적관찰이 가능하였던 147명을 대상으로 하였고, 추적기간동안 면역억제제나 항바이러스제를 투여하였던 경우는 제외하였다. 환자는 전예에서 만성 B형 간염의 확진을 위해 복강경 직시하 간침생검을 실시하였으며 간침생검 시행일을 추적관찰의 기점으로 잡았다. 대상환자는 3-6개월마다 정기적으로 추적관찰하였으며, 추적검사로 간기능 검사 및 복부 초음파검사를 반복실시하였다. 간경변증, 비대상성 간경변증, 간암의 누적 발생확률은 Kaplan-Meier법을 이용하였고, 각각의 발생에 영향을 미치는 예후인자로는 연령, 성, 초기 HBeAg 양성여부, 조직분류의 4가지 인자에 대해 다변량 분석법으로 Cox's multiple regression model을 사용하여 다변량 분석을 실시하였다. 또한 각 분류군간의 차이에 대한 유의성 검증은 log-rank test를 이용하였다. **결과:** 만성 B형 간염에서 간경변증으로의 진행률은 연 5.1%이고 5년후의 누적 발생확률은 23%였다. 5년후에 간경변증으로의 진행률은 CPH 9%, CAH-BN 14%, CAH+BN 22%, CAH+LC 55%로 조직조건이 심할수록 간경변증으로 진행이 잘 되었고, 40세미만은 16%, 40세이상은 38%로 40세이상의 고연령층에서 간경변증으로 진행이 잘 되었다. 만성 B형 간염에서 비대상성 간경변증으로의 진행률은 연 2.6%이었고, 5년후의 누적 발생확률은 5%였다. 만성 B형 간염환자에서 간암의 발생은 연 0.8%이었고, 5년후의 누적 발생확률은 3%였다. 5년후의 누적 발생확률이 40세미만은 1%, 40세이상은 5%로 40세이상의 고연령층에서 간암이 잘 발생되었고, 성에 따른 간암 발생의 유의한 차이는 없었다. **결론:** 이상의 결과로 우리나라 만성 B형 간염환자의 자연경과 및 관련된 예후인자를 밝힐 수 있었으며, 만성 B형 간염환자에서 예후를 예측하는데는 연령 및 조직분류가 중요할 것으로

판단된다.

색인단어: 만성 B형 간염, 간경변증, 간암

### 참 고 문 헌

1. Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-631.
2. International Group: Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977;2:914-918.
3. Schalm SW, Summerskill WHJ, Gitnick GL. Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without hepatitis B antigen. *Gut* 1976;17:781-788.
4. 유진, 김정룡. 한국 성인에 있어서 간염 B 표면 항원 보유 양상에 관한 역학적 추구 검사. *대한내과학회잡지* 1980;23:649-655.
5. 홍원선, 김정룡. 서울 지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청역학적 조사. *대한내과학회잡지* 1982;25:19-25.
6. 안윤옥, 김정룡, 이정빈 등. 한국인 헌혈자에서 간염 B 표면항원 발현 양태에 관한 역학적 연구. *대한의학협회지* 1983;26:125-131.
7. 최홍재, 김영수, 박계숙 등. 한국인의 B형 간염 바이러스 표지자 양성율에 관한 연구. *대한소화기병학회잡지* 1983;15:163-169.
8. 김세중, 범희승, 조기현 등. 1984년 전남 및 제주 지방 공무원의 HBsAg 및 anti-HBs 양성률에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1986;31:313-319.
9. 竹原青明, 秋本 伸, 木村邦夫. 腹部エコーのABC: 肝臓の超音波検査. *日本醫師會 雜誌* 1993;97:197-200.
10. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- $\alpha$  therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088-1094.
11. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-498.
12. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298.

13. 김정룡, 김진욱, 이효석 등. 만성간염 및 간경변증 환자의 자연경과와 생존률에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 1994;46:168-175.
14. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBe Ag to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986;6:167-172.
15. Hoofnagle JH, Duskeiko GM, Seeff LB, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744-746.
16. Lok ASF, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1945.
17. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986;90:1268-1274.
18. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic type B hepatitis accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989;10:198-124.
19. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-234.
20. Beasley RP, Hwang LU, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus (a prospective study of 22,707 men in Taiwan). *Lancet* 1981;4:1129-1135.
21. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: A prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995;21:650-655.
22. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med* 1992;116:97-104.
23. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and etiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 1987;4:140-145.
24. Kew MC, Popper H. Relationship between hepato-



cellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis*  
1984;4:136-140.

in chronic hepatitis B: An analysis of 379 patients.  
*Ann Intern Med* 1984;101:613-617.

25. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival

---