

Ribavirin의 소아만성 B형 간염에 대한 치료효과

영남대학교 의과대학 소아과학교실
하정옥 · 황호연 · 마인열

서 론

만성B형간염을 치료하기 위하여 항virus약제인 interferon, adenine arabinoside, acyclovir 등을 단독 혹은 병합요법으로 사용하여 그 효과가 보고 되었으나¹⁻⁶⁾ interferon과 adenine arabinoside는 병합요법^{4,5)}으로 어느 정도의 효과는 있으나 부작용이 심하여 더 이상 사용되지 않고 있다. Acyclovir는 부작용은 적으나 단독요법으로는 별 효과가 없고 interferon과의 병합요법을 소수의 환자에 시행하여 B형간염 virus의 증식을 억제하는 효과를 관찰한 보고⁷⁾가 있으나 이 효과가 지속적인 것인지, 유의한 효과인지에 대해 좀 더 연구가 되어야 한다.

새로운 항virus제인 ribavirin은 광범위 항virus제로서 in vivo에서 11종의 RNA virus와 8종의 DNA virus에 효과가 있으며 인체에 부작용이 거의 없고 경구용으로 복용하기 간편하다고 보고되었는데⁸⁾ DNA virus인 B형간염 virus에 대하여 Viela 등⁹⁾은 치료효과가 있다고 보고하였고 S. Jain 등¹⁰⁾은 치료효과가 없다고 하는 상반된 보고가 있다.

본 연구는 ribavirin의 소아만성B형간염에 대한 치료효과를 알기 위해 시도하였다.

대상 및 방법

1985년 3월 1일부터 1986년 9월 30일까지 18개월간 영남의대 소아과 외래에서 만성B형간염으로 진단된 24명의 환아를 대상으로 전향성 연구를 하였다. 적어도 6개월이상 HBsAg과 HBeAg이 양성이면서 SGOT 혹은 SGPT가 증가되어 있는 환아를 대상으로 병원에 온 순서에

따라 교대로 이들을 두 군으로 나누어 한 군은 ribavirin을 15mg/kg/day를 3회로 나누어 14일간 경구 투여하고 다른 한군은 대조군으로 치료를 하지 않고 추적검사하였다. Ribavirin치료군은 치료 시작하기 전과 1개월에서 3개월, 6개월에서 9개월 및 12개월에, 그리고 대조군은 연구시작 시와 6개월 및 12개월에 각각 HBsAg과 HBeAg, SGOT, SGPT를 검사하였다. 또 ribavirin치료군은 치료시작 전과 치료도중 그리고 치료후에 CBC, 혈소판수, BUN, creatinine, SGOT, SGPT를 검사하였다.

HBsAg과 HBeAg은 방사능면역분석법 <RIA (Ausria-II와 Abbott-HBe사용)> 또는 효소면역분석법(ELISA)으로 측정하여 P/N ratio(count per minute of patient's sample/count per minute of normal serum)로 비교 관찰하였다.

성 적

Ribavirin으로 치료받은 군은 11명으로 모두 남아였으며 나이는 평균 8.2세였고 대조군은 13명으로 11명이 남아, 2명은 여아였으며 나이는 평균 7.38세였다(Table 1).

대조군 13명중 6명에서는 RIA방법으로 HBsAg과 HBeAg을 측정하였으나 7명은 ELISA방법으로 추적검사 하였는데 모두 이 연구기간 동안 HBsAg과 HBeAg이 양성이었다.

혈청 HBsAg치의 변화(Table 1, Fig 1)를 P/N ratio로 비교하였을때 그 평균치가 ribavirin치료군에서는 치료시작 전에 37.09, 치료시작후 1-3개월후에는 38.09, 6-9개월후에는 37.28, 12개월후에는 44.4였으며, 대조군에서는 첫 검사에서 28.92, 3-9개월후에 39.73, 12개월후에 44.27로 두 군 사이의 P/N ratio의 변화에는 통계적으로

* 본 논문은 1985년도 영남대학교 연구보조비로 이루어졌으며, 논문의 요지는 1986년 대한소아과학회 추계 학술대회에서 발표되었음.

Table 1. Average serum levels of HBsAg, HBeAg, GOT & GPT of the study patients at initial and final examination

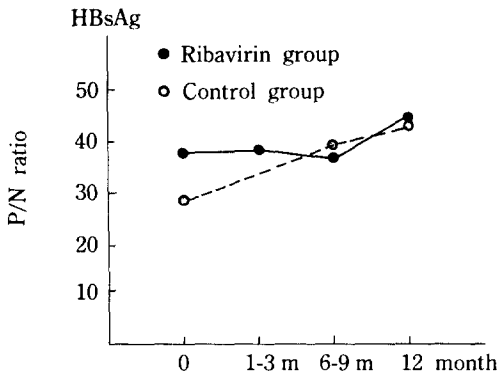
	Ribavirin group		Control group		
	Initial	Final	Initial	Final	
Mean Age (yrs)	8.2		7.38		
Male	11		11		
Female	0		2		
HBsAg(P/N)	37.09	44.40	28.92 (N=6)*	44.27 (N=6)*	P > 0.05
HBeAg(P/N)	3.97	7.01	3.69 (N=6)*	5.28 (N=6)*	P > 0.05
GOT(IU/L)	76	56	67	47	
GPT(IU/L)	112	77	65	57	

P/N ratio : cpm of patient's sample/cpm of normal control serum.
cpm (counts per minute)

* Among 13 control patients, 7 patients were followed for HBsAg and HBeAg with ELISA method and all of them had HBsAg and HBeAg "positive" throughout the study period.

HBsAg : Hepatitis B s antigen.

HBeAg : Hepatitis B e antigen.



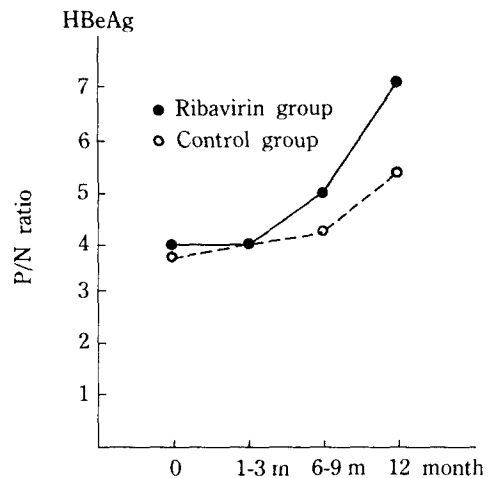
P/N ratio : cpm of patient's sample/cpm of normal control serum.

Fig. 1. Changes of serum HBsAg level of Ribavirin trial group and control group.

유의한 차이가 없었다.

혈청 HBeAg치의 변화(Table 1, Fig. 2)는 P/N ratio로 비교했을때 그 평균치가 ribavirin치료군에서는 치료시작 전에 3.97, 치료시작후 1-3개월에 3.98, 6-9개월에 4.92, 12개월에 7.01이었으며 대조군에서는 첫검사에서 3.69, 3-9개월후에 4.30, 12개월후에 5.28로서 역시 두 군 사이의 P/N ratio의 변화는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

SGOT 및 SGPT는 치료군에서는 치료시작전



P/N ratio : cpm of patient's sample/cpm of normal control serum.

Fig. 2. Changes of serum HBeAg level of Ribavirin trial group and control group.

에 평균치가 각각 76, 112에서 12개월후에 56, 77로 변화되었고, 대조군에서는 처음에 67 및 65에서 12개월후에 47 및 57로 나타났다.

치료군에서는 치료시작 전과 치료도중 그리고 14일간의 치료후에 CBC, 혈소판수, BUN, creatinine치를 측정하였는데 이상소견은 나타나지 않았고 모두 정상이었다. 그리고 SGOT, SGPT도

이 기간 동안에는 거의 변화가 없었다.

고 찰

본 연구에서는 ribavirin치료로 HBsAg이나 HBeAg의 P/N ratio의 감소를 볼 수 없었으며 그림 1과 2에서 나타나는 바와 같이 HBsAg과 HBeAg의 P/N ratio가 치료군이나 대조군에서 모두 치료시작전 혹은 처음보다 12개월후에 약간씩 증가된것 같이 보이나 통계적으로 유의한 변화는 아니었다.

Viela 등⁹⁾은 ribavirin치료를 하여 5명의 만성 혹은 지속성간염환자 중 3명에서 HBsAg이 음성화하고 1명에서 그역가가 감소되었으며 17명의 건강한 보균자 중 3명에서 HBsAg이 음성화, 6명에서 그역가가 감소되었다고 보고하였으나 이 연구는 대조군이 없었고 어떤 환자는 질병기간이 6개월 미만이었으므로 질병의 자연경과를 예측할 수 없는 환자가 포함되어 있었다.

그러나 Jain 등⁸⁾은 ribavirin을 HBsAg양성인 어른 만성B형간염환자 6명에 이중맹검법에 의해서 사용한 후 HBsAg과 DNA polymerase치를 측정하였으나 효과적인 변화를 볼 수 없었다고 보고 하였다.

Ribavirin의 항virus작용은 inosine monophosphate가 xanthine monophosphate로 전환되는 단계에서 guanosine triphosphate의 생합성을 저지하여 RNA와 DNA의 합성에 필수적인 nucleotide의 활성을 저지함으로써 이루어질 것이라고 한다.¹⁰⁾ B형간염virus는 DNA가 이중으로 꼬인것이 원형으로 되어 그core를 이루므로¹¹⁾ 이 DNA 합성을 저지하는 ribavirin에 의해 virus중식이 저지될 것으로 기대되었으며 이러한 virus중식의 표식자로서 HBeAg치를 추적 측정하였으나 본 연구에서는 HBeAg치의 감소 즉 virus중식의 저지를 볼 수 없었다.

그러나 B형간염virus의 중식은 느린 속도로 진행되기 때문에 2주간의 치료가 너무 짧았을 가능성도 없지는 않다.

Ribavirin을 15mg/kg/day로 2주간 소아만성B형간염 환자에 사용하여 전혀 부작용은 볼 수 없었으나 다른 항virus제는 단독 혹은 병합사용시¹⁻⁶⁾ 비슷한 기간의 사용에도 HBeAg이나 DNA polymerase의 감소를 어느정도 나타낸데 비해 본 연구에서는 전혀 감소되는 경향이 없었으며

로 다른 항virus제 즉 interferon, adenine arabinoside monophosphate 혹은 acyclovir에 비해 ribavirin은 소아만성B형간염에 대해 치료효과가 별로 없는것 같다.

요 약

소아만성B형간염 환자 24명에게 항virus제인 ribavirin을 15mg/kg/day로 14일간 경구투여한 군과 투여하지 않은 대조군으로 나누어 12개월간 혈청 HBsAg과 HBeAg을 추적 검사한 결과 두군 모두에서 HBsAg과 HBeAg의 감소를 볼 수 없었으므로 ribavirin의 소아만성B형간염에 대한 치료효과는 없는것으로 보여진다. 또한 ribavirin 치료에 따른 특별한 부작용도 볼 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Weimer, W., Heitink, R.A., ten Kate, F.J.P., Schalm, S.W., Cantell, K., Marsurel, N. and Schellekens, H.: Double-blind study of leukocyte interferon administration in chronic HBsAg-positive hepatitis. *Lancet* i: 336-338, 1980.
2. Hoofnagle, J.H., Hanson, R.G., Minuk, G.Y., Pappas, S.C., Schafer, D.F., Dusheiko, G.M., Straus, S.E., Popper, H. and Jones, E.A.: Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 86: 150-157, 1984.
3. Weller, I.V.D., Carreno, V., Fowler, M.J.F., Monjardino, J., Makinen, D., Thomas, H.C. and Sherlock, S.: Acyclovir inhibits hepatitis B virus replication in man. *Lancet* i: 273, 1982.
4. Smith, C.I., Kitchen, L.W., Scullard, G.H., Robinson, W.S., Gregory, P.B. and Merigan, T.C.: Vidarabine monophosphate and human leukocyte interferon in chronic hepatitis B infection. *JAMA* 247: 2261-5, 1982.
5. Scullard, G.H., Pollard, R.B., Smith, J.L., Sacks, S.L., Gregory, P.B., Robinson, W.S. and Merigan, T.C.: Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. I. Cha-

- nges in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside. *J. Infect. Dis.* 143 : 772-783, 1981.
6. Schalm, S.W., Heytink, R.A., van Buuren, H. R. and De Man, R.A. : Acyclovir enhances the antiviral effect of interferon in chronic hepatitis B. *Lancet* ii : 358-360, 1985.
 7. Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., Witkowski, J. T. and Robinson, R.K. : Broad-spectrum antiviral activity of viramid : 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177 : 705-706, 1972.
 8. Viela, M.P., Siqueira, W.A., Domingues, S.H. S., Rodrigues, L.D. and Rodrigues, F.S. : Action of a new anti-viral drug on the Australia antigen in patients with virus hepatitis and in healthy carriers. *Rev. Bras. de Clinicae Therapeutica* 4 : 451-455, 1975.
 9. Jain, S., Thomas, H.C., Oxford, J.S. and Sherlock, S. : Trial of ribavirin for the treatment of HBsAg positive chronic liver disease. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 : 367-373, 1978.
 10. Streeter, D.G., Witkowski, J.T., Khare, G.P., Sidwell, R.W., Bauer, R.J., Robins, R.K. and Simon, L.N. : Mechanism of action of 1- β -D-ribofuranosyl-1-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Viramid), a new broad spectrum antiviral agent. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70 : 1174-1178, 1973.
 11. Kaplan, P.M., Greenman, R.L., Gerin, J.L., Purcell, R.H. and Robinson, W.S. : DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *J. Virol.* 12 : 995-1005, 1973.

—Abstract—

Therapeutic Trial of Ribavirin on Chronic Hepatitis B in Children

Jeong Ok Hah, Ho Yeun Hwang, and In youl Ma

*Department of Pediatrics
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

To study the therapeutic effect of ribavirin, a broad spectrum antiviral agent, for chronic hepatitis B in pediatric patients, 24 patients who were diagnosed as chronic hepatitis B (elevated SGOT and SGPT and positive HBsAg and HBeAg for more than 6 months) at the pediatric department of Yeungnam University Hospital from Mar. 1, 1985 to Sep. 30, 1986 were randomly divided into two groups.

Ribavirin was administered to 11 patients in dose of 15mg/kg/day and 13 patients were control group and both groups were followed for 12 months.

Serum HBsAg and HBeAg were measured with RIA(Ausria-II and Abbott-HBe, respectively) and compared in P/N ratio (counts per minute of patient's sample/counts per minute of normal serum).

There were no statistically significant reductions in P/N ratios of HBsAg and HBeAg in both groups between prior to the therapy and 12 months follow-up period.

It seems that ribavirin does not have the therapeutic effect on chronic hepatitis B in children.

Also, there were no noticeable side effects from ribavirin therapy.