

■ 원 저

## B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

서상연, 유태우\* 허봉렬\*, 김정순\*\*

강동가톨릭병원 가정의학과, 서울대학교 의과대학 가정의학교실\*, 서울대학교 보건대학원\*\*

—요 약—

**연구배경:** 우리나라는 B형 간염의 감염율이 높은 지역으로 감염상태의 계량적 측정을 위해 시간 경과를 따른 추적 연구가 필요하다. 본 연구의 목적은 동일인에서 3년 후에 B형 간염 표지자의 자연적 변화 양상을 관찰하여 감염의 지속과 발생을 알아보기 위함이다.

**방법:** 연구대상은 1995년부터 2000년 사이에 서울 시내 일개 건강증진센터에 3년간의 간격을 두고 2회 내원한 수진자들이었다. 이 중 자가기입식 설문지에 2회 모두 B형 간염 예방 접종을 받지 않았다고 응답한 사람들을 선택하였다. B형 간염 표지자는 방사선면역측정법 (radioimmunoassay)로 내원시마다 측정되었다. 연구대상자는 모두 103명으로 남성 61명, 여성 42명이었다.

**결과:** B형 간염 표면 항원 양성률은 20.4%에서 3년 후 18.5%가 되었다. B형 간염 표면 항체 양성률은 61.2%에서 3년 후 66.0%로 증가하였다. B형 간염 표면 항체의 양성률은 남성에서 63.9%에서 68.9%로 통계적으로 유의한 증가 경향을 보였다( $p=0.08$ ). B형 간염 핵 항체 양성률은 89.3%에서 변하지 않았다. B형 간염 표면 항원의 양전례 (positive conversion case)는 나타나지 않았다. B형 간염 표면 항원의 음전율은 2/63(3.2%)였다. B형 간염 표면 항체의 양전율은 7/40(17.5%)였고 이의 음전율은 2/63(3.2%)였다. B형 간염 핵 항체의 양전율은 3/11(27.3%)였으며 음전율은 3/92(3.3%)에 달했다.

**결론:** 비접종군에서 B형 간염 표지자는 자연소실보다는 감염 발생율이 증가하는 양상으로 변동하였다. 그 기전으로는 새로운 감염의 발생이나 변이형에 의한 중복감염의 가능성이 추측된다. 본 연구를 통해 B형 간염 표지자가 남성과 같은 감염의 고위험군에서, 단면적 양성률만 높을 뿐 아니라 종주적 변화에서도 양성률이 높이 증가한다는 사실을 확인하였다. B형 간염 표지자는 시간경과에 따라 동적인 변화를 보이므로 이에 대한 추적 검사가 이루어져야 하며 감염의 고위험군에서 우선적으로 시행될 필요를 시사한다. (가정의학회지 2002; 23: 510-520)

중심단어: B형 간염 표지자, 자연 경과, 양전, 음전

접수일: 2002. 4. 1. 승인일: 2002. 4. 9.

교신저자: 서상연 (e-mail: lisasuhmd@hotmail.com)

서상연 외: B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

### 서 론

현재 B형 간염은 전세계적으로 약 3억 5천만명의 간염 바이러스 보유자가 있으며 2000년경에는 4억명의 보유자가 발생할 것으로 추정된다.<sup>1)</sup> B형 간염은 우리나라의 풍토병(endemic disease)으로 그 감염율은 전 국민의 7-8%에 달한다.<sup>2)</sup> 이러한 높은 B형 간염 바이러스의 감염율은 한국인에서 간 질환과 간암의 높은 유병율, 사망률과 밀접한 관계가 존재할 것이다. 이 가설을 증명하기 위해서는 B형 간염 표면 항원(hepatitis B surface antigen: HBsAg) 보유자의 임상경과에 대한 경시적 변동에 대한 정보가 필요하며 중추적인 B형 간염에 대한 연구가 활발히 이루어져야 할 것이다. B형 간염의 감염상태의 계량적 측정은 한 시점에서 실시되는 단면적 조사자료만 가지고서는 사실상 불가능하고 어떤 집단을 추적관찰하는 시계열적 조사자료에 입각하여 평하여야 할 것으로 지적된 바 있다.<sup>3)</sup> 현재까지 국내의 B형 간염 표지자의 시간경과에 따른 연구로는 동일인이 아닌 대상을 반복 측정한 연구들<sup>4-6)</sup>과 동일인을 대상으로 1-2년간에 걸친 연구들<sup>7-9)</sup>이 존재한다. 본 연구는 B형 간염 표지자를 변화시키는 중요한 중재인 예방접종을 받지 않은 사람들에서, 시간 경과에 따라 B형 간염 표지자가 자연적으로 변화하는 양상을 알아보고자 한다. 동일인에서 3년 간 일어난 B형 간염 표지자의 변동을 살펴 봄으로써, B형 간염 감염의 지속 정도와 새로운 감염의 발생 빈도를 파악하여, 건강한 성인의 B형 간염 감염 관리에 도움이 되고자 한다.

### 연구 방법

1995년부터 2000년 사이에 서울 시내 소재 일개 대학병원 가정의학과에서 운영하는 건강증진센터에 내원한 수진자들 중에서 대상을 선택하였다. 연구대상은 3년의 간격을 두고 2회 검사를 받은 사람들 중 2회 모두 B형 간염 예방접종을 받지 않았다고 자기입식 설문지에 응답한 사람들이었다. 수진자는 35세 이상의 건강한 성인으로 안정화된 만성질환(고혈압, 당뇨)자도 포함되어 있었다. 총 대상자는 103명으로 남성 61명, 여성 42명이었다.

B형 간염과 연관된 건강행태요인으로 B형 간염 예

방접종력, 수혈, 침술, 식습관, 흡연력과 연령, 비만도, 거주지역, 직업, 월 수입등을 자기입식 설문지에 의해 수집하였다.

B형 간염 표지자는 방사선면역측정법(radioimmunoassay: RIA)으로써 내원할 때 마다 HBsAg, B형 간염 표면 항체(hepatitis B surface antibody: Anti-HBs), B형 간염 핵 항체(hepatitis B core antibody: Anti-HBc)에 대한 측정이 실시되었으며 이의 민감도와 특이도는 각각 99.7%와 97.9%에 달한다. 모든 자료는 검사 시행 당일에 훈련된 직원이 Visual Fox Pro 5.0 프로그램을 이용하여 입력하였다.

B형 간염 표지자의 측정방법이 RIA로 매우 정확하여 검사 결과를 참(true)으로 받아들인다고 가정하였다. B형 간염 표지자의 양전(positive conversion)은 처음 검진(baseline)의 표지자가 음성이고 3년 후(follow-up)의 표지자가 양성으로 변동한 경우로 정의하였다. 음전(negative conversion)은 처음 검진시 표지자가 양성이고 3년 후 음성으로 변동한 경우이다. 양전율(positive conversion rate)은 분수로 표시하였으며 분자는 양전이 일어난 집단의 수로 하고 분모는 처음에 해당 B형 간염 표지자가 음성인 집단의 수로 하였다. 마찬가지로 음전율(negative conversion rate)은 분수이며 분자는 음전이 일어난 집단의 수로 하고 분모는 처음에 해당 B형 간염 표지자가 양성인 집단의 수로 하였다.

거주지역은 서울과 5대 광역시를 대도시로, 그 외의 도시를 중소도시로 분류하였고 이외의 지역을 군지역으로 하여 3군으로 나누었다. 연령은 10년을 단위로 나누었다. 교육정도는 국졸 이하, 중졸, 고졸, 대졸 이상으로, 월 평균 수입은 100만원 미만, 100-200만원, 200-400만원, 400만원 이상으로 범주화하였다.

통계프로그램은 SAS V8을 이용하였고, 동일인에서 반복적 측정값의 변화를 검정하기 위해 Cochran-Mantel-Haenszel statistics를 사용하였다.

### 연구 결과

#### 1. 대상집단의 인구사회학적 특성

연구대상 103명의 지역적 분포는 대도시 거주자가

78.6%로 대도시에 치우쳐 있었다. 성별 분포는 남성이 59.2%, 여성이 40.8%로서 남성이 다소 많았다. 연령별 분포로는 50대가 가장 많았으며 4, 50대의 중장년층이 주를 이루었다. 월 평균 수입은 400만원 이상이 45.0%로 부유층이 많았다(표 1).

2 연도별 B형 간염 표지자 양성률과 B형 간염 표지자군의 분포

처음 연구대상 전체의 HBsAg 양성률은 20.4%에 달하였다. 3년 경과 후 연구대상 전체의 HBsAg 양성

**Table 1. Sociodemographic characteristics of study subjects** No.(%)

	Total	Men	Women
Resident area			
Large cities	81 (78.6)	52 (85.3)	29 (69.1)
Medium and small cities	22 (21.4)	9 (14.7)	13 (30.9)
Age group (years)			
30 ~ 39	13 (12.6)	8 (13.1)	5 (11.9)
40 ~ 49	36 (34.9)	23 (37.7)	13 (30.9)
50 ~ 59	41 (39.8)	24 (39.3)	17 (40.5)
60 ~ 69	10 ( 9.7)	3 ( 4.9)	7 (16.7)
70 ~ 79	3 ( 2.9)	3 ( 4.9)	0 ( 0.0)
Education			
Primary school	12 (11.7)	2 ( 3.3)	10 (23.8)
Junior high school	11 (10.7)	3 ( 4.9)	8 (24.5)
High school	41 (39.8)	29 (47.5)	12 (28.6)
College & over	39 (37.9)	27 (44.3)	12 (28.6)
Marital status			
Married	93 (91.2)	59 (98.3)	34 (81.0)
Unmarried	1 (0.98)	0 ( 0.0)	1 ( 2.4)
Widowed	8 (7.84)	1 (1.67)	7 (16.7)
Per household monthly income (Korean Won)			
< One million	6 ( 6.0)	0 ( 0.0)	6 (15.0)
One ~ two millions	14 (14.0)	8 (13.3)	6 (15.0)
Two ~ four millions	35 (35.0)	19 (31.7)	16 (40.0)
≥ Four millions	45 (45.0)	33 (55.0)	12 (30.0)
Job			
Professionals	2 (2.04)	1 ( 1.7)	1 ( 2.5)
Administrators	29 (30.0)	28 (48.3)	1 ( 2.5)
Clerks	5 ( 5.1)	4 ( 6.9)	1 ( 2.5)
Sales	18 (18.4)	17 (29.3)	1 ( 2.5)
Service	4 ( 4.1)	3 ( 5.2)	1 ( 2.5)
Workers	3 ( 3.1)	1 ( 1.7)	2 ( 5.0)
Farmers, fishers	1 ( 1.0)	1 ( 1.7)	0 ( 0.0)
Housewives	31 (31.6)	0 ( 0.0)	31 (77.5)
None	4 ( 4.1)	2 ( 3.5)	2 ( 5.0)
Etc	1 ( 1.0)	1 (1.72)	0 ( 0.0)
Total	103 (100.0)	61 (59.2)	42 (40.8)

서상연 외: B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

Table 2. Positive rate of hepatitis B virus markers by sex

Sex	No. (%)	HBsAg					
		HBsAg		Anti-HBs		Anti-HBc	
		Positive rate (%)					
		Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Men	61 (59.2)	19.7	18.0	63.9	68.9*	93.4	96.7
Women	42 (40.8)	21.4	19.1	57.1	61.9	83.3	78.6
Total	103	20.4	18.5	61.2	66.0†	89.3	89.3

\* p=0.08, † p=0.09

P was driven by Cochran-Mantel-Haenszel statistics

Table 3. Positive rate of hepatitis B virus markers by age group

Age group (years)	No. (%)	HBsAg					
		HBsAg		Anti-HBs		Anti-HBc	
		Positive rate (%)					
		Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
30~39	13 (12.6)	7.7	7.7	76.9	84.6	92.3	76.9
40~49	36 (35.0)	27.8	27.8	52.8	55.6	91.7	91.7
50~59	41 (39.8)	14.6	12.2	65.9	70.7	87.8	92.7
60~69	10 ( 9.7)	30.0	30.0	50.0	60.0	80.0	80.0
Over 70	3 ( 2.9)	33.3	0.0	66.7	66.7	100.0	100.0
Total	103	20.4	18.5	61.2	66.0	89.3	89.3

률은 18.5%로 소폭 감소하였다. HBsAg 양성률은 3년 간 1.9%가 감소한 반면 Anti-HBs 양성률은 61.2%에서 3년 후 66.0%로 4.8% 증가하였다. Cochran-Mantel-Haenszel statistics 검정에서 Anti-HBs 양성률의 변화만이 p 값 0.09로 유의한 경향을 나타냈다. Anti-HBc 양성률은 처음 89.3%에서 3년 후 89.3%로 변화를 보이지 않았다.

다시 성별로 양성률을 살펴 보면 남성에서 HBsAg 양성률이 첫 해에 19.7%, 3년 후 18.0%이었다. 남성의 Anti-HBs 양성률은 63.9%에서 3년 후에 68.9%로 증가하였는데, 이는 통계적으로 유의한 경향을 보이는 것이었다(p=0.08). 남성의 Anti-HBc 양성률은 93.4%에서 96.7%로 변화하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 여성에서 HBsAg 양성률은 21.4%에서 19.1%로 감소하였고, Anti-HBs 양성률은 57.1%에서 61.9%로 증가하였으며, Anti-HBc 양성률은 83.3%에서 78.6%로 감소하였으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다(표 2). 표 3에는 연령군에 따른 B형 간염 표지자 양성률이 나와 있다. 연령군에 따른 B형 간염 표지자의 변동은 통계적으로 유의한 경향을 보

이지 않았다.

Mushahwar 등<sup>10)</sup>은 B형 간염 표지자의 혈청학적 발현 양상에 따라 B형 간염의 감염상태를 8군으로 분류하고 그 의미를 제시하였다(표 4). Mushahwar의 기준에 따라 본 연구 대상을 B형 간염 표지자 발현 양상에 따라 8군으로 분류하였으며 그 결과는 표 5와 같다. 분포 양상은 감염의 회복단계인 V군이 56.3%로 가장 많았고 다음은 급, 만성 B형 간염인 II군이 20.4%, 무증상 보균자 혹은 과거의 감염 경험인 III군 12.6%의 순서였다. 변동 양상은 V군이 3년 간 56.3%에서 58.2%로 증가하였고 IV군이 4.9%에서 6.8%로 증가하였다. 반면 VIII군은 5.8%에서 3.9%로 감소하였고 II군은 20.4%에서 17.5%로 감소하였다.

### 3. 3년간 동일인에서의 B형 간염 표지자 변동률

앞의 연구 방법에서 기술한 정의에 따랐을 때 HBsAg의 양전례(positive conversion case)는 나타나지 않았다. Anti-HBs의 양전례는 7/40으로 양전율은 17.5%였다. Anti-HBc의 양전례는 3/11로 양전율 27.

**Table 4. Serologic profiles of hepatitis B virus markers**

Profile	HBsAg	Anti - HBs	Anti - HBc	Interpretation
I	+	-	-	1) Late incubation period of acute infection 2) Early acute hepatitis B
II	+	-	+	Acute or chronic hepatitis B
III	-	-	+	1) Silent carrier 2) Remote past infection 3) Recent past infection (Window period)
IV	-	+	-	1) After vaccination 2) Remote past infection (?) ; short-lived Anti - HBc
V	-	+	+	Recovery phase of HBV infection
VI	+	+	+	1) Circulating immune complexes of HBsAg 2) Reinfection with different HBsAg subtype 3) Process of seroconversion from HBsAg to Anti - HBs
VII	+	+	-	Unknown
VIII	-	-	-	Susceptibles

**Table 5. Serologic profiles of hepatitis B virus markers of study subjects**

	No.	Serologic profiles of HBV (%)							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Baseline	103	0.0	20.4	12.6	4.9	56.3	0.0	0.0	5.8
Follow - up	103	0.0	17.5	12.6	6.8	58.2	1.0	0.0	3.9

**Table 6. Conversion rate of HBV in the same persons for three years**

Kind of conversion	HBsAg			Anti - HBs			Anti - HBc		
	No. (%)			No. (%)			No. (%)		
Positive conversion	0/82 (0.0)			7/40 (17.5)			3/11 (27.3)		
Negative conversion	2/21 (9.5)			2/63 ( 3.2)			3/92 ( 3.3)		

3%에 달하였다.

또한 앞서 정의에 따르면 HBsAg의 음전례 (negative conversion case)는 2/21로 음전율은 9.5%였다. Anti-HBs의 음전례는 2/63으로 음전율은 3.2%였다. Anti-HBc의 음전례는 3/92로 음전율 3.3%에 달하였다(표 6). 연구결과 2에서 Anti-HBs의 양성률이 남성에서 유의한 증가 경향을 보였었다. Anti-HBs의 변동률을 성별로 보면 남성에서 양전율이 3/22(13.6%)이고 음전율은 0/39(0.0%), 여성에서 양전율이 4/

18(22.2%), 음전율 2/24(8.3%)이었다(표 7).

## 고 찰

### 1. 본 연구대상의 특성 및 본 연구의 제한점

시간의 경과에 따른 B형 간염 표지자의 자연적 변화를 보기 위해 본 연구 대상을 B형 간염 예방접종을 받지 않은 사람들로 제한하였다. 특별히 B형 간염 예

서상연 외: B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

Table 7. Conversion rate of HBV in the same persons for three years by sex No.(%)

Sex	HBsAg		Anti-HBs		Anti-HBc	
	Positive conversion	Negative conversion	Positive conversion	Negative conversion	Positive conversion	Negative conversion
Men	0/49 (0.0)	1/12 ( 8.3)	3/22 (13.6)	0/39 (0.0)	3/ 4 (75.0)	1/57 (1.8)
Women	0/33 (0.0)	1/ 9 (11.1)	4/18 (22.2)	2/24 (8.3)	0/ 7 ( 0.0)	2/35 (5.7)
Total	0/82 (0.0)	2/21 ( 9.5)	7/40 (17.5)	2/63 (3.2)	3/11 (27.3)	3/92 (3.3)

방접종을 받지 않을 이유는 세 가지로 생각할 수 있다. 첫째 이미 자연적으로 Anti-HBs를 획득한 경우, 둘째 B형 간염 보균자, 셋째 Anti-HBc 단독 양성군이다. Anti-HBc 단독 양성군에 대한 임상적으로 통일된 지침이 존재하지 않으므로 이들 중 B형 간염 예방접종을 받지 않은 사람들이 연구 대상에 포함되었을 것이다. 실제로 본 연구 대상의 B형 간염 표지자군을 분류한 결과 앞의 세 가지 경우에 해당하는 V군, II군, III군이 전체의 89.3%로 대부분을 차지하였다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다. 첫 번째 본 연구 대상에서 선택적 치우침(selection bias)이 일어났을 가능성이 있다. 본 연구 대상은 대학병원의 건강진단을 2회 연속으로 받은 인구 중에서 후향적(retrospective)으로 선택되었기 때문에 대도시 거주 위주의 부유층인 집단이었다. 연령층 구성에서는 건강에 관심을 갖는 4,50대가 74.7%로 대부분을 차지하는 특성을 보였다. 그리고 연구 대상이 두 번 반복적으로 선택되었으므로 진정한 코호트 연구에 비해 연구결과의 일반화 가능성이 적을 것이다. 두 번째 제한점은 Anti-HBs의 역가(titer) 문제이다. Anti-HBs의 양전에 대해서, 진정한 Anti-HBs 음성 상태에서 이를 획득하였다는 것이 일반적인 해석이다. 그러나 검사에서 나타나지 않을 정도의 저역가(low titer)의 항체가 존재하다가, B형 간염 바이러스에 노출되어 이 항체가 증폭되어 다음 번 검사에서 양성으로 나타났을 가능성이 있다. 다행히 본 연구 대상이 획득한 Anti-HBs는 자연항체이므로 예방접종에 의해 생긴 표면 항체만큼 역가의 변동폭이 크지는 않을 것이다. 세 번째 제한점은 연구 기간의 설정이다. 연구 설계

에서 정한 3 년이라는 시간이 B형 간염 표지자의 의미있는 변동을 관찰하기에 부족한, 짧은 시간이었을 수도 있다.

## 2 본 연구의 B형 간염 표지자 양성률

본 연구 대상의 B형 간염 표지자 양성률은 상당히 높은 편이다. 국내의 연구로 연구 대상이 건강진단을 목적으로 내원한 집단에 대한 자료가 존재하였다. 고응린<sup>3)</sup>의 연구는 남자 5,292명과 여자 1,004명에 대해 B형 간염 표면 항원, 표면 항체 표지자 양성률을 RPHA법으로 검출한 것이다. 그 결과 95% 구간 추정치가 HBsAg 양성률 남자 7.5%-8.9%, 여자 3.6%-6.4% 전체적으로 7.0%-8.4% 수준이었고, Anti-HBs의 경우는 남자에서 16.8%-18.9%, 여자 13.5%-18.1%, 전체적으로는 16.5%-18.5% 수준이었다. 본 연구의 1,2차 연도 B형 표면 항원 양성률이 남자 19.7%-18.0%, 여자 21.4%-19.1% 전체 20.4%-18.5%이고 표면 항체 양성률이 남자 63.9%-68.9%, 여자 57.1%-61.9% 전체 61.2%-66.0%인 것과 비교하면 본 연구의 B형 간염 표지자 양성률이 상당히 높았다. 천병렬 등<sup>2)</sup>의 연구에서 일반 건강인에 대한 문헌분석 결과인 HBsAg 양성률 평균 8.55±2.22%과 비교해도 높았다. 여기에서 표지자들의 양성률이 성별, 연령별 표준화가 되지 않은 제한점을 감안하여도 본 연구 결과의 양성률이 높은 편에 속할 것이다.

한편 비접종자에 대한 지역사회 인구에서의 연구 결과 최보율 등은 HBsAg 양성률 6.48%, Anti-HBs 양성률 45.88%, Anti-HBc 양성률 44.13%, B형 간염 바이러스 감염률 54.39%을 보고하였다. 이에 비해도

여전히 본 연구의 양성률은 상당히 높다. 그 원인은 연령 구성의 차이에서 일부 찾을 수 있을 것이다. 최보율 등의 연구에서 인구 구성비를 보면 2세부터 85세까지이며 이중 29세 이하가 전체의 41.3%를 차지하였다. 최보율 등의 연구에서도 장년층인 50대에서는 Anti-HBs 양성률 61.5%, Anti-HBc 양성률 63.1%로 본 연구의 양성률과 비슷하였다. 본 연구의 표지자 양성률이 높은 것은 두 가지로 설명할 수 있다. 첫째, 연구 대상을 B형 간염 예방 접종을 받지 않은 사람들로 두 번 선택하는 과정에서 표지자 양성률이 높은 사람들이 반복적으로 선정되었을 가능성이 있다. 두 번째, 40대와 50대가 전체 연구 대상의 74.7%를 차지하고 있는 본 연구 대상의 연령 구조 특성에 기인하였다고 추론된다.

### 3. 본 연구의 B형 간염 표지자 변동률

B형 간염 예방 접종을 받지 않은 사람들에서 시간의 흐름에 따라 B형 간염 표지자가 취하는 자연 경로를 알아보고자 함이 본 연구의 주 목적이다. 본 연구의 장점은 B형 간염 표지자의 일정 기간내의 변화를 파악할 수 있는 동적인 연구라는 데 있다. 연구 대상을 연구 이전과 연구 기간동안 B형 간염 예방접종을 받지 않은 코호트로 구성함으로써 B형 간염 표지자 변화에 가해지는 인위적 중재를 최소화하고자 하였다. 현재까지 국내에 표지자 양성화 및 음성화에 대한 정보를 제공하는 연구는 적은 수로 존재하므로 감염 발생률을 알기 위한 종주적 연구에 대한 필요성은 크다고 하겠다.

종주적 연구는 시간선후관련을 분명히 밝힐 수 있는 연구 설계로서, 일반적으로 단면연구에서보다 종주적 연구에서 연관성이 강하게 나타난다. 건강한 HBsAg 보유자의 예후를 알기 위해서도 추적검사는 필수적이다. HBsAg의 자연 음전을 관찰한 국내 연구에 따르면, 40대 이상 남자에서 주로 HBsAg의 자연 음전이 일어나고, 성인 감염(수평감염)인 경우 음전이 활발하였다.

본 연구에서 3년간 9.5%의 HBsAg 음전율을 관찰한 것은 국내의 유건 등<sup>12)</sup>의 연구에서 보고한 연간평균 음전율 3.1%, 일본의 Sakuma 등<sup>13)</sup>이 보고한 연간 2.3% 음전율과 비슷한 수치였다. 본 연구에서

HBsAg 음전례 두 명은 각각 50대와 70대의 연령군에 속하였고 남녀 각 한 명씩이었다. 한편 본 연구에서 HBsAg 양전은 한 예도 발생하지 않았는데 이는 기존 연구와 비교하여 이례적인 결과이다. 국내의 HBsAg 양전에 관한 대규모의 연구로서 공무원 및 사립학교 교직원 341인을 대상으로 2년간 추기 연구한 결과가 있다.<sup>14)</sup>

이 연구 결과 HBsAg 양전률은 남자 8.5%, 여자 3.5%였다. 또한 강화도의 지역주민 310명을 연구한 김일순 등<sup>9)</sup>의 연구에서도 HBsAg 양전율은 1년간 남자 6.8%, 여자 5.4%였다. 본 연구에서 HBsAg 양전이 발생하지 않은 이유를 B형 간염의 감염 경로에서 찾고자 한다. 국내에서 보고된 B형 간염의 전파위험요인은 다음과 같다. 첫째 침술, 혈액 매개, 발치 등의 경주적 전파 경로, 둘째 윤락녀들에서의 B형 간염 감염을 연구 등으로 입증된 성적 접촉 경로, 셋째 가족 접촉성, 고아원내에서의 감염 발생 등으로 입증된 밀접한 접촉에 의한 비경주적 경로, 넷째 음식을 통하여 또는 개인의 위생습관에 관련되는 행태적 요인인 흡연이 유의한 상대위험도를 나타냄으로 뒷받침되는 경주적 경로의 가능성 등이다.

본 연구대상은 부유층이 많았고 대학병원의 건강검진을 2회 이상 연속적으로 받을 정도로 건강에 관심이 많은 집단이므로, 위생상태가 양호할 것이고 거주 인구 밀집도도 낮았을 것으로 추측된다. 즉 HBsAg 양전례가 나타나지 않았던 것은 B형 간염의 전파 위험요인이 낮은 본 연구 대상의 특성에 기인하였다고 판단된다.

Anti-HBs 양전은 본 연구의 B형 간염 표지자 변동 중에서 통계적으로 유의한 경향을 나타내는 유일한 부분이었다. 김일순 등<sup>9)</sup>의 강화군의 지역사회 인구를 대상으로 한 연구와 양전율을 비교하면 다음과 같다. 김일순 등<sup>9)</sup>은 일년간의 Anti-HBs 양전율로서 비접종군 남자 91명 중 10명으로 9.5%, 여자에서는 116명 중 8명으로 6.9%, 전체적으로 8.7%를 보고하였다. 본 연구에서 나타난 3년간 Anti-HBs 양전율 17.5%는 연간 5.83%에 해당하여 김 등의 연구 결과와 유사하였다. 한편 안 윤옥 등<sup>14)</sup>이 감수성자를 대상으로 2년간 추적 조사한 바에 따르면 남자 283명 중 162명이 Anti-HBs 양전을 일으켜 57.2%의 양전율을 나타냈고, 여자 58명 중 25명이 양전을 일으켜

서상연 외: B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

43%의 양전율을 보임으로써 전체적으로 54.8%의 Anti-HBs 양전율을 보였다. 이는 연간으로 환산하면 27.4%의 Anti-HBs 양전율이었다. 이 차이는 안 윤옥 등<sup>14)</sup>의 연구가 모든 B형 간염 표지자가 음성인 감수성자를 대상으로 하였기 때문에, B형 간염 표지자가 어느 한 가지라도 양성인율이 94.2%인 본 연구의 대상과는 달리 높은 양전율을 보였다고 추측된다.

본 연구 결과에서 Anti-HBs 양전이 주로 일어난 것은 남성이었다는데 이러한 성별 차이는 기존의 연구 결과와 일치하였다. 안 윤옥 등<sup>14)</sup>의 연구에서도 B형 간염 바이러스 감염발생 (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc 중 어느 한 가지라도 양성으로 변화한 경우)이 남성은 전체의 75.3%, 여성은 53.5%를 차지하였고, 남성의 감염 발생이 여성보다 통계적으로 매우 유의하게 높았다 ( $p < 0.01$ ). 단면적 양성율에 대한 국내 논문 74편을 분석한 연구<sup>2)</sup>도 남성이 여성보다 B형 간염 표지자 양성율이 높음을 보고하고 있다. 성별 차이는 남성에서 폭넓은 사회활동이나 술잔 돌리기 등의 위험 행태를 통하여, 감염 기회 폭로가 많아서 그러하다는 설명이 일반적이다.

이외에 학자에 따라 성 호르몬의 영향에 따른 면역성의 차이를 제기하기도 하나 아직 더 연구가 필요한 부분이다. 기존 연구에서 양성율 증가뿐만 아니라 감염을 증가와 비례하는 유의한 인자는 연령이다. Anti-HBs와 Anti-HBc 표지자가 인체 내에서 장기간 지속되면서 보이는 축적효과로 그 기전을 추정하고 있다.<sup>11)</sup> 그러나 본 연구에서 연령군에 의한 변동률의 차이는 나타나지 않았다. 아마도 본 연구의 변동률이 적어서 통계적인 유의성을 확보하기에 그 수가 부족하였을 것이다.

Anti-HBs 음전에 대한 비교자료로서 경기도 양평군 지역사회 인구를 대상으로 한 연구가 존재한다. 이 연구에서는 비접종군을 대상으로 1년간 추적하였고 Anti-HBs가 양성인 사람 109명 중에서 Anti-HBs가 소실된 사람은 5명으로써 Anti-HBs 소실율 4.5%로 보고되었다.

본 연구의 Anti-HBs 음전율인 3.2%은 연간 1.1%에 해당하여 이보다 낮다. 다른 참고자료로서 최 보울<sup>15)</sup>의 연구와 Beasley 등<sup>16)</sup>의 연구에 의한 10개월과 1년 동안의 Anti-HBs 소실율 13.1%, 24.1%를 고려해 보면 본 연구의 음전율이 훨씬 낮았다. 이러한

차이는 본 연구 대상이 비교적 고연령층으로 구성되어 있고 추적 기간이 타 연구보다 다소 긴 것에 기인할 것이다. 즉 Anti-HBs가 음전이 일어났더라도, 3년 동안 B형 간염 바이러스의 재감염의 기회도 많았을 것이고, 고연령층에서 감염율이 증가한다는 기존의 연구들에 비추어 보아도 다시 양전이 일어났을 가능성이 있다.

Anti-HBc 변동은 본 연구에서 음전보다 양전이 주된 변화였다. Anti-HBc는 B형 간염 바이러스 감염에 걸린 후 비교적 오랫동안 남아 있는 표지자로서, B형 간염 바이러스에 노출된 적이 있는가를 알아보는 가장 예민한 지표로 알려져 왔다.

미국에서는 B형 간염 바이러스의 전파가 우려되는 성적 접촉 이후에 감수성의 판정을 Anti-HBc로 하고 있어서 Anti-HBc가 양성이면 예방조치가 필요하지 않다고 되어 있다. 본 연구 대상의 일차 연도에서 HBsAg 양성인 사람은 모두 Anti-HBc 양성으로 나타났는데, 이는 B형 간염 유행지역에서는 HBsAg가 양성인 경우 Anti-HBc도 양성일 확률이 96-100%에 달한다는 Skinhoj<sup>17)</sup>의 보고와 일치하였다. Anti-HBc의 변화 역시 본 연구에서 일어난 Anti-HBs의 변화처럼 감염소실보다 감염발생의 방향으로 가는 양상이었다.

본 연구 결과의 Anti-HBc 양전 3례중 2례가 Anti-HBs 양성인 예에서 일어난 변화였다. 이 변화를 설명하기에는 기존의 Anti-HBc에 대한, B형 간염 바이러스의 감염 표지자라는 해석만으로는 부족한 면이 있다. 실제로 극동아시아나 지중해 연안 지역에서 변이종의 유행률이 높는데 그 이유로는 이 지역이 수직감염이나 소아 감염이 빈번하여 유행기간이 길기 때문으로 생각하고 있다.<sup>18)</sup> 긴 유행기간 동안 숙주가 가하는 면역제거 압력에 대응하여 B형 간염 바이러스가 면역반응을 유발하는 바이러스의 항원 결정기(epitope)를 스스로 변형시켜서 초기 항원 결정기와 항원성이 다른 것으로 바꾼다는 것이다. 이렇게 변이종으로의 탈바꿈은 초기 항원 결정기에 대한 면역반응이 적절함에도 불구하고 계속 바이러스가 존재할 수 있게 한다. 적은 수의 양전레이지만 Anti-HBs로 이미 면역력을 획득한 개체에서 다시 Anti-HBc의 감염이 일어난다는 것은 변이종에 의한 중복감염일 가능성을 시사한다 하겠다.

#### 4. 본 연구의 적용과 향후 필요한 연구 제안

비접종군에 대한 3 년간의 추적 연구에서 B형 간염 표지자는 동적인 변화 양상을 보였다. B형 간염 보균자는 특히 40세 이상에서, HBsAg의 자연음전이 관찰되므로 주기적 검사의 필요성을 제안한다. 자연음전이 비록 적은 수라 하더라도 이를 밝히는 것은 보균자들이 사회활동 제한이라는 불이익을 받는 면이나 전체 의료자원의 효율적 활용 면에서 중요하다고 생각된다. 적절한 검사 간격과 횟수에 대해서는 앞으로 전문가들의 의견 수렴이 필요할 것이다.

현재까지는 B형 간염 표면 항체의 역가 저하로 인한 소실이 일어나더라도, B형 간염 바이러스가 침입하면 기억 세포(memory cell)의 증폭(booster) 작용을 통하여 임상적으로 중요한 감염을 막는 것으로 알려져 있다.

그러므로 비접종군에서 B형 간염 표면 항체가 소실되더라도 B형 간염 예방 접종을 특별히 할 필요는 없을 것으로 판단된다. Anti-HBc 단독 양성군의 임상적 의미는 아직 불분명하고, 특히 이들에 대한 B형 간염 예방접종의 필요성에 대해서는 논란의 여지가 있다.<sup>19,20)</sup> 장기간의 대규모 전향적 연구로 B형 간염의 발생률을 증명하는 것이 이상적이지만, 현실적으로 전문가들이 논의를 거쳐 통일된 지침을 제시해 주기 바란다.

본 연구를 통해 비접종군이나 남성과 같은 B형 간염 감염의 고위험군에서 시간이 지남에 따라 감염 발생률도 유의하게 높음을 확인하였다. 비접종군에서 B형 간염 감염의 소실보다는 새로운 감염 혹은 다른 변이형에 의한 중복감염 방향으로 진행하고 있다고 판단된다. 따라서 추적 검사를 고위험군 위주로 시행할 것을 제안한다.

본 연구 결과, 연구 대상의 선택성과 그리 길지 않은 연구 기간이라는 제한점에도 불구하고 B형 간염 표지자의 변동을 관찰할 수 있었다. 보다 일반적인, 많은 수의 인구를 대상으로 장기간 연구한다면 뚜렷한 변동을 밝힐 수 있을 것이다. 덧붙일 것은 개개인의 유전적 감수성에 따라 B형 간염 표지자 발현이 다른지에 대해서 향후 유전학적 연구가 필요하다는 것이다.

#### 감사의 글

서울대학교 보건대학원 김 호 교수님께 통계 자문을 해 주신 것에 감사드립니다.

#### 참 고 문 헌

1. 이창홍. 우리나라 급만성 간염의 최근 현황 및 관리. 서울대학교 의과대학 가정의학교실 개원의 연수강좌 1998;19(별책):1.
2. 천병렬, 이미경, 노윤경. 문헌분석에 의한 한국인의 B형 간염 바이러스 표면항원 양성률. 한국역학회지 1992;14(1):54-62.
3. 고응린. 한국인의 B형 간염 감염에 관한 실태조사와 통계적 분석 연구. 한양의대학술지 1986;6(1):303-14.
4. 신동학. 최근 한국인에서 B형 간염 항원 항체의 연차적 변화 양상. 최신의학 1989;29(1):65-72.
5. 홍광선, 한인수, 김진규. 최근 10년간 한국인의 B형 간염 표면 항원 및 항체 양성률 변화 추이. 임상병리와 정도관리 1993;15(2):367-76.
6. 안윤옥, 김정룡, 이정빈, 박병주, 권이혁, 이장훈 등. 한국인 헌혈자에서의 B형 간염 표면 항원 발현 양태에 관한 역학적 연구. 대한의학협회지 1983;26(5):425-37.
7. 김정순, 이원영, 이승욱, 윤희섭, 양숙자, 이두호 등. 일부 농촌지역 주민의 HBsAg 및 Anti-HBs 양성률과 간기능검사 결과와의 상관성에 관한 연구. 한국역학회지 1985;7(1):16-27.
8. 문한림, 김용수, 표석주, 정진우, 유재영, 박두호 등. HBsAg 양성인 건강한 보유자의 혈청학적 표지자 변화 양상. 대한내과학회지 1985;29(4):505-11.
9. 김일순, 오희철, 이윤, 김주덕, 이원영. B형 간염 유병률과 동 표식자의 시계열별 및 예방접종 후 변화양상에 관한 역학적 연구. 한국역학회지 1987;9(1):40-8.
10. Mushahwar IK, Dienstag JL, Polesky HF. Interpretation of various serological profiles of hepatitis B virus infection. Am J Clin Path 1981;76:773-7.

서상연 외: B형 간염 예방 접종을 받지 않은 건강증진센터 수진자에서 3년 후 B형 간염 표지자의 변동

11. 최보율, 송재철, 박항배, 고응린. 한 지역사회에서의 B형 간염 감염 양상에 대한 혈청역학적 연구. 한양의학술지 1990;10(1):245-62.
12. 유건, 김정룡. 한국성인에 있어서의 간염 B형 표면항원 보유양상에 관한 역학적 추구조사. 대한내과학회지 1980;23(8):649-58.
13. Sakuma K. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine liver function tests:a prospective study. Gastroenterology 1982;83:1481-6.
14. 안윤옥, 유근영, 박병주. B형 간염 감염의 위험요인에 관한 연구. 한국역학회지 1987;9(1):57-65.
15. 최보율. 일부 농촌지역 초,중학생의 B형 간염 바이러스 감염 발생률에 대한 조사 연구. 예방의학회지 1986;19:281-92.
16. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan. Am J Epid 1983;117:213-22.
17. Skinhoj, P. Hepatitis and hepatitis B antigen in Greenland II:Occurrence and interpretation of hepatitis B associated surface, core, and "e" antigen-antibody system in a highly endemic area. Am J Epid 1977;105(2):99-106.
18. Thomas HC, Carman WF. The host immune response may be responsible for selection of envelope and precore/core variants of HBV. J Hepatol 1991;13 Suppl 4:S108-13.
19. 오미경, 김종수, 천경수, 박병강. HBsAg(-), Anti-HBs(-)인 성인에게 실시하는 B형 간염 예방접종의 임상적 적용에 대한 타당도 조사. 가정의학회지 1997;18(10):1027-34.
20. 이윤, 고희정, 정범, 명승권, 서상연, 조비룡 등. Anti-HBc 단독 양성자의 anti-HBs 양전에 영향을 미치는 요인. 대한가정의학회지 1999;20(6):831-40.

— Abstract —

**A study on the change of hepatitis B markers with the passage of time in nonvaccinees  
- A follow - up data of visitors in a health examination center for three years**

Sang Yeon Suh, M.D., Tai Woo Yoo, M.D.,\* Bong Ryul Huh, M.D.,\* Joung Soon Kim, M.D.\*\*

Department of Family Medicine, Catholic General Hospital, Department of Family Medicine, College of Medicine, Seoul National University\*, Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, Seoul National University\*\*

**Background:** Korea is an epidemic area of hepatitis B. There are needs for longitudinal study to measure quantity of hepatitis B infection status in Korea. This study was designed to observe natural course of hepatitis B markers in the same person for three years. The objective of this study was to investigate incidence of new infection and persistence of previous infection.

**Methods:** The study subjects were clients who visited a health examination center in Seoul twice with an interval of three years, from 1995 to 2000. They replied as nonvaccinee on both occasions for hepatitis B by self-administered questionnaire. Hepatitis B markers were measured by radioimmunoassay on all visits. There were 103 subjects with 61 men and 42 women.

**Results:** The positive rate of hepatitis B surface antigen was 20.4% initially, which changed to 18.5% after three years. The positive rate of hepatitis B surface antibody was 61.2% initially, which increased to 66.0% after three years. The positive rates of hepatitis B surface antibody in men were 63.9% initially and 68.9% after three years, which showed statistically significant trend ( $p=0.08$ ). The positive rate of hepatitis B core antibody was 89.3%, which remained the same after three years. There was no positive conversion case of hepatitis B surface antigen. The negative conversion rate of hepatitis B surface antigen was 2/63 (3.2%). The positive conversion rate of hepatitis B surface antibody was 7/40 (17.5%), and negative conversion rate of that was 2/63 (3.2%). The positive conversion rate of hepatitis B core antibody was 3/11 (27.3%), and negative conversion rate of that was 3/92 (3.3%).

**Conclusion:** Hepatitis B markers changed in the direction of increase of infection incidence, rather than natural disappearance of markers in nonvaccinees. The mechanism was postulated as occurrence of new infection mainly, but the possibility of double infection by variants of hepatitis B virus could not be ruled out. We confirmed that positive rate of hepatitis B marker in males was not only higher cross-sectionally, but also increased higher longitudinally. We suggest a follow-up study of hepatitis B markers to be performed because hepatitis B markers showed dynamic changes. We think the high risk groups of hepatitis B infection have a priority in follow-up studies. (J Korean Acad Fam Med 2002;23 : 510-520)

---

Keywords: hepatitis B markers, natural course, positive conversion, negative conversion