

만성 간질환 환자에서 혈청학적 표지자에 따른 B형 간염바이러스와 C형 간염바이러스 중복감염

윤병철, 한병훈, 이상욱

고신대학교 의과대학 내과학교실

Study of HBV and HCV coinfection according to serologic marker in patients with chronic liver disease

Byung Cheol Yun, M.D., Byung Hoon Han, M.D., and Sang Uk Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Hepatitis B virus(HBV) and hepatitis C virus(HCV) are two major etiologic agents of chronic hepatitis. The epidemiological similarities between HBV and HCV infections were noted. The interaction between HBV and HCV has so far been poorly investigated in Korea. In this study, we evaluate to the virologic and clinical characteristics of the coinfection in Korea. **Methods:** We enrolled 103 patients of chronic liver disease and classified as group A of HBsAg/anti-HCV positive patients, group B of HBsAg positive/anti-HCV negative patients and group C of HBsAg negative/anti-HCV positive patients. The clinical characteristics of each groups were assessed and compared. **Results:** Serum HBV DNA was found more frequently in group B(68.4%) than in group A(17.9%). The prevalence of patients with serum HBV DNA was significant lower in group A than group B in anti-HBe positive patients. The prevalence of patients with serum HCV RNA was significant lower in group A(64.3%) than in group C(86.5%). The comparison of baseline LFT and liver histology between each groups is not significant. **Conclusion:** These results suggest that HBV and HCV coinfection shows a reciprocal inhibitory effect on HBV and HCV replications, the inhibitory effect of HBV on HCV might be limited in the anti-HBe positive groups. The coinfection is not associated with the severity of liver disease and clinical course.

Key words : Liver disease, Chronic, Hepatitis B, Hepatitis C, Coinfection

서론

만성 간질환의 주요 원인은 각종 바이러스 감염에 의한 것으로 알려져 있다. 간염 바이러스 1965년 Blumberg가 hepatitis B virus (HBV)를 발견한 것을 시작으로 A형, D형 바이러스가 발견되었고 1989년 hepatitis C virus (HCV), 1990년 hepatitis E virus (HEV)가 발견됨으로써

현재까지 5가지의 간염 바이러스로 분류되고 있다. 이들 중 HBV, HCV, HDV가 대부분의 만성 간질환을 유발하여 간경변증과 원발성 간암 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이중 B형 간염의 이환율은 전 세계적으로 약 3억 5천만 명의 보균자가 있다고 추정되며^{1,2)} 최근 국내는 성인에서 B형 간염의 HBsAg의 양성율은 약 5%정도로 보고되고 있고 성인에서의 HCV에 대한 anti-HCV 양성율은 1.0-1.8% 미만으로 보고되고 있으나 B형 간염 예방접종의 증가로 HBsAg의 양성율은 감소되나 진단 방법의 개선과 C형 간염 바이러스에 의한 간질환이 증가

교신저자 : 윤 병 철
Tel:(051)240-6235, Fax:(051)248-5686
E-mail:ybchepea@ns.kosinmed.or.kr

추세에 있다.³⁻⁶⁾

HCV는 수혈을 위시한 비경구적 전파가 주된 감염경로로 HBV와 역학적 특성이 매우 유사하여 간질환이 없는 정상인보다 B형 간염 환자들에서 HCV의 중복 감염의 빈도가 높다고 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ Hepatitis B와 hepatitis D 바이러스에 의한 중복감염 시 단독감염보다 높은 전격성 간염, 조직학적으로 더 심한 간손상을 유발하여 간경변증으로 빠르게 진행되는 것과 HDV가 HBV증식을 억제하는 것은 알려져 있다.⁹⁻¹²⁾ 그러나 HBV와 HCV 중복 감염 시 바이러스 상호간의 연관성, 임상 양상, 자연 경과와 항바이러스 치료의 반응에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 서구에서 만성 C형 간염과 중복감염 된 HBV에 관한 보고들이 발표되고 있다.¹³⁻¹⁷⁾ 그러나 서구와 달리 국내는 HBV의 유병율이 높은 지역이고 B형 간염 바이러스의 주 전파경로가 주산기 감염 또는 수직감염이 많기 때문에 장기간 보균에 따른 만성간염, 간경변증과 간세포암의 발생과 사망을 또한 높은 실정이다. 이런 역학적인 특성에 의하여 서구의 보고들과 차이가 있을 것으로 생각되어 국내 간질환 환자에서 HBV와 HCV의 중복감염에 대한 연구가 필요하다.

이에 본 논문에서는 국내 만성 간질환 환자에서 HBV와 HCV 중복감염 시 바이러스 상호간의 연관성, 임상 양상, 자연 경과 등을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 3월부터 2000년 12월까지 고신대학교 복음병원 간담도 내과를 방문하여 간염 바이러스에 의한 만성 간질환으로 진단된 환자 중 HBV DNA와 HCV RNA를 측정 한 103예의 환자를 대상으로 하였다. HBsAg과 Anti-HCV가 양성인 환자를 대상군(이하 A군)으로 하였고 간염 표지자 검사상 HBsAg이 양성이고 Anti-HCV 음성인 군(이하 B군)과 Anti-HCV만 양성인 군(이하 C군)을 각각에 대한 대조군으로 하였다. 급성 간염, 알코올성 간질환, 담도계 질환, 지방간과 간독성이 있는 약물을 복용한 환자는 제외시켰다.

2. 방법

환자군은 전 예에서 기본적인 생화학적 검사와 간기능 검사 및 HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HCV 검사를 시행하고 혈청에서 HBV DNA와 HCV RNA를 측정하였다. 복부초음파검사와 상부소화관 내시경검사와 임상소견으로 간경변증의 진단하고 복부초음파검사상 간에 종괴가 관찰되면 복부 전산화단층촬영과 간동맥조영술을 시행하였고 만성 간염이나 원발성 간암이 의심되면 가능한 조직학적 진단을 위하여 경피적 간침생검을 시행하였다. 간염 환자의 간조직의 소견은 대한 병리학회 소화기병리연구회 제안에 따라 분류하였다.¹⁸⁾

혈청 HBsAg와 Anti-HBs(Access[®], Beckman Instruments, France), HBeAg와 Anti-HBe(COBAS CORE, Roche, Germany), Anti-HCV(HCV[®] 3.2, 동아제약, 서울) 검사는 효소면역측정법으로 측정하였고 HBV DNA는 Digene Hybrid capture assay(Digene Corporation, Beltsville, USA)를 이용하여 검사하였고 HCV RNA 검사는 RT-PCR법을 이용하여 검사(AMPLICOR[®] HCV Test version 2.0, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA)하였다.

각 군간의 임상적 특징, HBV DNA와 HCV RNA, 간조직 소견 등을 비교하였고 모든 통계값은 평균±표준편차로 표시하였다. 통계처리는 윈도우용 SPSS 통계 프로그램(version 10.0, 2000, USA)을 이용하여 Student's t-test, chi square test로 유의성을 검증하였으며 p value가 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 각 대상군에서 임상적 특징의 비교

전체 대상 환자 103예 중 A군 28예의 평균연령은 47.1세(29-73세)로 남자 20명, 여자 8명이었고 B군 38예의 평균연령은 36.3세(16-63세)로 남자 31명, 여자 7명이었고 C군 37명의 평균연령은 51.4세(25-75세)로 남자 16명, 여자 21명으로 B군이 A군과 C군에 비하여 평균연령이 통계학적으로 유의하게 낮았고, 남녀 비는 C군에서 A군과 B군에 비하여 여자의 빈도가 통계학적으로 유의하게 높았다. 그 외 각 군간에 알부민, 총빌리루빈, AST,

ALT, γ -GT, 질환의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of patients in study groups

Characteristics	Group A	Group B	Group C
No. of case	28	38	37
Age (year)	47.1 $\pm$ 10.6	36.3 $\pm$ 13.1*	51.4 $\pm$ 11.6
Sex(M/F)	20/8	31/7	16/21*
Albumin (g/dl)	3.9 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.4
Bilirubin (mg/dl)	1.0 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.4
AST(IU/L)	88.6 $\pm$ 101.0	68.8 $\pm$ 40.2	96.0 $\pm$ 94.8
ALT(IU/L)	74.4 $\pm$ 121.5	69.8 $\pm$ 51.5	85.7 $\pm$ 86.6
γ -GT(IU/L)	101.1 $\pm$ 124.1	99.1 $\pm$ 118.3	96.5 $\pm$ 110.8
Disease			
Carrier	3	5	6
CAH [†]	16	24	25
LC [‡]	4	4	3
HCC [§]	5	5	3

Value are expressed as mean $\pm$ SD.

* : p<0.05

[†] : Chronic active hepatitis

[‡] : Liver cirrhosis

[§] : Hepatocellular Carcinoma

2. 각 대상군에서 HBV DNA와 HCV RNA 양성율

Table 2. HBV DNA and HCV RNA in study groups

Marker	Group A (n=28)	Group B (n=38)	Group C (n=37)
HBV DNA (+)	5 (17.9%)*	26 (68.4%)*	0
HCV RNA (-)			
HBV DNA (-)	18 (64.3%) [†]	0	32 (86.5%) [†]
HCV RNA (+)			
HBV DNA (+)	3 (10.7%)	3 (7.9%)	0
HCV RNA (+)			
HBV DNA (-)	2 (7.1%)	9 (23.7%)	5 (13.5%)
HCV RNA (-)			

* : p<0.01

[†] : p=0.035

HBV DNA가 양성이고 HCV RNA가 음성군은 A군은 17.9%로 B군의 68.4%에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았고 HBV DNA는 음성이고 HCV RNA가 양성군은 A군 64.3%로 C군 86.5%보다 통계학적으로 유의하게 낮았다. A군에서 HBV DNA 음성이고 HCV RNA만 양성율인 예가 HBV DNA 양성이고 HCV RNA가 음성인 예보다 많았다. HBV DNA와 HCV RNA가 모두 양성군은 A군 10.7%, B군 7.9%, C군 0%이었고 HBV DNA와 HCV

RNA가 모두 음성군은 A군 7.1%, B군 23.7%, C군 13.5%로 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. A군과 B군에서의 Anti-HBe 양성율에 따른 HBV DNA의 비교

Anti-HBe가 양성인 환자는 A군에서 60.7%로 B군 31.6%에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았고 이 중 Anti-HBe 양성을 보인 환자만을 대상으로 한 HBV DNA의 양성율은 A군에서는 0%(0/17)로 B군의 50%(6/12)에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았다. Anti-HBe 음성인 환자를 대상으로 한 경우에는 A군과 B군 사이의 HBV DNA의 양성율은 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Prevalence of HBV DNA according to Anti-HBe in group A and group B

	Anti-HBe (+)		Anti-HBe (-)	
	Group A	Group B	Group A	Group B
No. of case	17 ^a	12 ^b	11 ^c	26 ^d
HBV DNA (+)	0 ^e	6 ^f	8	23

a vs. b and c vs. d : p<0.05; e vs. f: p<0.01

4. A군과 B군에서의 연령군에 따른 Anti-HBe와 HBV DNA 양성율의 비교

환자의 연령에 따른 비교에서 A군이 60세 이상의 환자가 많았고 B군은 30세 이하의 환자가 많았다. 각 연령군에 따른 Anti-HBe와 HBV DNA의 양성율은 양군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. B군에서 Anti-HBe와 HBV DNA가 모두 양성인 환자는 6예이었다(Table 4).

Table 4. Prevalence of Anti-HBe and HBV DNA according to age in group A and group B

	Group A		Anti-HBe (+)		HBV DNA (+)		Anti-HBe (+) HBV DNA (+)
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group B
No. of case	28	38	17	12	8	29	6
Age(yrs)							
≤30	2	14	2	5	0	9	1
31-40	9	9	4	2	4	7	1
41-50	5	9	3	1	2	8	1
51-60	10	5	7	4	2	4	3
>60	2	1	1	0	0	1	0

만성 간질환 환자에서 혈청학적 표지자에 따른 B형 간염바이러스와 C형 간염바이러스 중복감염

5. A군과 C군에서의 연령군에 따른 HCV RNA 양성율의 비교

A군과 C군의 연령에 따른 환자 분포는 양군 모두에서 연령이 증가할수록 환자가 증가하는 경향을 보였고 HCV RNA의 양성율은 연령군에 따른 차이는 없었다 (Table 5).

Table 5. Prevalence of HCV RNA according to age in group A and group C

	Group A	Group C	HCV RNA (+)	
			Group A	Group C
No. of case	28	37	21	32
Age(yrs)				
≤30	2	1	2	0
31-40	9	6	6	5
41-50	5	11	4	10
51-60	10	9	8	8
>60	2	10	1	9

6. 각 대상군에서 간조직학적 중증도의 비교

Table 6. Comparison of liver histological grade in study groups

Activity	Group A (n=16)	Group B (n=30)	Group C (n=21)
Lobular			
None	3 (18.8%)	2 (6.7%)	0
Minimal	5 (31.3%)	11 (36.7%)	6 (28.6%)
Mild	8 (50.0%)	12 (40.0%)	11 (52.4%)
Moderate	0	4 (13.3%)	4 (19.0%)
Severe	0	1 (3.3%)	0
Porto-periportal			
None	0	2 (6.7%)	0
Minimal	5 (31.3%)	9 (30.0%)	7 (33.3%)
Mild	4 (25.0%)	6 (20.0%)	5 (23.8%)
Moderate	4 (25.0%)	7 (23.3%)	6 (28.6%)
Severe	3 (18.8%)	6 (20.0%)	3 (14.3%)

Table 7. Comparison of liver histological stage in study groups

Fibrosis	Group A (n=16)	Group B (n=30)	Group C (n=21)
No	2 (12.5%)	5 (16.7%)	7 (33.3%)
Portal	1 (6.3%)	9 (30.0%)	3 (14.3%)
Periportal	6 (37.5%)	3 (10.0%)	5 (23.8%)
Septal	2 (12.5%)	6 (20.0%)	1 (4.8%)
Cirrhosis	5 (31.3%)	7 (23.3%)	5 (23.8%)

전체대상 환자 중 조직학적 진단이 가능하였던 67예의 간병리조직학적 간염활성화 등급과 섬유화 등급의 비교는 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 6, 7).

고찰

만성간염의 원인으로는 간염바이러스, 알코올, 약물, 대사장애에 질환 및 자가면역질환에 의해 발생되고 있는데 이중 HBV, HCV, HDV 등이 만성 간질환의 주요원인으로 알려져 있다. 한국인에서는 간질환의 주요원인이 B형 간염 바이러스에 의한 것이 주지의 사실이다. 역학적 유사성에 의하여 간질환이 없는 정상인보다 B형 간염 환자들에서 HCV의 중복 감염의 빈도가 높다고 알려져 있고 국내에서도 B형 간질환 환자에서 Anti-HCV의 양성율이 4.3%-18.9%로 보고되고 있으나,⁶⁻⁸⁾ 바이러스 상호간의 연관성에 대한 연구는 미비한 실정이다. 최근 서구에서 만성 C형 간염과 중복 감염된 HBV에 관한 보고들이 발표되고 있다.¹³⁻¹⁷⁾

서구의 HBV와 HCV 중복감염 환자의 평균연령은 47.5세에서 54.2세로 보고되고 있어서,¹³⁻¹⁵⁾ 본 연구의 중복감염군의 평균연령 47.1세와 유사한 결과를 보이고 있고 남녀 비는 약 3:1에서 2:1로 남자 환자의 비율이 높다고 보고되고 있어¹³⁻¹⁵⁾ 본 연구의 남녀 비 2.5:1과 유사한 결과를 보인다. 본 연구에서 B군의 평균연령이 36.3세로 A군 47.1세, C군 51.4세에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았고 이는 국내 B형 간염의 감염경로가 주산기 등을 통한 수직감염의 빈도가 높은 것과 B형 간염이 더 급격한 경과를 취하는 것을 시사하는 것으로 중복감염 시 연령군은 B형 간염보다는 C형 간염과 유사한 경향을 나타내었다. C군이 B군과 A군에 비하여 여자환자 빈도가 높은 것은 Anti-HCV 양성율이 남녀 차이가 없는 국내보고와 유사하였다.⁶⁾

HBV와 HDV에 의한 중복감염 시 단독감염보다 높은 전격성 간염, 조직학적으로 더 심한 간손상을 유발하여 간경변증으로 빠르게 진행되는 것과 HDV가 HBV증식을 억제하는 것은 알려져 있다.⁹⁻¹²⁾ HBV와 HCV의 중복감염 시 더 심한 간조직 소견을 보인다는 보고들로 중복감염이 더 강력한 면역반응을 일으킨다는 가설을 생각

할 수 있으나^{13,15)} 아직 명확한 증거가 없고 중복감염군과 단독감염군 사이에 조직학적 중등도의 차이가 없다는 보고들도 있다.^{19,20)} Park 등²¹⁾은 국내 간질환 환자에서 간경변증과 간세포암 환자의 평균연령이 HBV와 HCV 중복감염군과 HCV 단독감염군 사이에 유의한 차이가 없음을 보고하여 HBV에 의한 간질환 환자에서 HCV 중복감염이 HCC의 조기 발생과 무관하다고 보고하였다. 본 연구에서도 단독감염군과 중복감염군 사이에 간질환의 빈도차이는 없었고 각 대상군에서 간조직학적 간염의 활성화와 섬유화 등급은 중복감염군과 단독감염군 사이에 유의한 차이는 없었다.

Shih 등¹⁶⁾은 인간 간암세포주인 Huh-7에 HBV와 HCV를 동시 감염시 HCV 유전자에 비하여 HBsAg, HBeAg, HBcAg 등의 HBV 항원들의 발현이 2-4배 억제되었고 바이러스의 nucleocapsid와 mature virion 등 HBV 바이러스의 분비가 약 20배정도 억제되어 HCV core 단백질에 의하여 HBV의 증식과 발현이 억제된다고 보고하였으나 증식억제 작용의 기전은 현재 명확히 밝혀져 있지 않다. 또, Sheen 등¹⁷⁾은 만성 B형 간염 환자의 평균 5년간의 추적기간동안 HBV 단독감염군보다 HBsAg과 Anti-HCV가 동시에 양성인 중복감염군에서 HBsAg의 자연음전율이 높은 것을 관찰하고 HCV 중복감염이 HBV 증식을 억제시킬 뿐만 아니라 HBsAg의 소실에도 영향을 준다고 보고하였다. 본 연구에서 HBV DNA가 양성이고 HCV RNA가 음성군은 A군은 17.9%로 B군의 68.4%에 비하여 중복감염군에서 HBV DNA의 양성율이 통계학적으로 유의하게 낮아 HCV에 의해서 HBV의 증식이 억제되는 것을 알 수 있었다.

Sangelli 등¹⁵⁾은 중복감염군과 HBV 단독감염군의 비교에서 HBV가 wild type 일 때 HBV DNA의 양성율이 중복감염군 14.3%로 단독감염군 17.4%에 비하여 유의한 차이는 없었으나 Anti-HBe가 양성군에서 HBV DNA의 양성인 precore 변이종이 중복감염군 10.7%로 단독감염군 33%에 유의하게 낮아 중복감염군에서 HBV 증식의 억제가 주로 precore 변이종에서 발생한다고 보고하였다. 본 연구에도 Anti-HBe가 양성인 환자는 A군에서 60.7%로 B군 31.6%에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았고 이 중 Anti-HBe 양성인 환자에서 HBV DNA의 양성 환자는 A군에서는 0%(0/17)로 B군의 50%(6/12)에

비하여 통계학적으로 유의하게 낮아 중복감염군에서 Anti-HBe의 양성율이 높은 것과 HBV DNA의 억제는 주로 Anti-HBe 양성군에서 나타남을 알 수 있었다. 이는 본 연구에서 A군이 B군보다 연령이 유의하게 높아서 B형 간염 환자에서 연령이 증가할수록 Anti-HBe의 발현이 증가하고 HBV DNA의 양성율이 감소되는 경향과 연관되어 이런 결과가 나왔을 것으로도 생각할 수 있으나,^{22,23)} 본 연구에서는 동일 연령군에 따른 Anti-HBe의 양성율과 HBV DNA의 양성율은 A군과 B군, 각 군에서 연령별에 따른 차이가 없었다. 이에 대해서는 향후 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 HBV DNA는 음성이고 HCV RNA가 양성군은 A군 64.3%로 B군 86.5%보다 통계학적으로 유의하게 낮아 중복감염군에서 HCV RNA의 발현이 억제됨을 알 수 있었다. 이는 Pontisso 등²⁴⁾이 중복감염군에서 HCV RNA의 양성율이 56%정도로 억제되었다고 보고한 것 유사하였다.

Sangelli 등¹⁵⁾이 HBV 단독감염 시 HBV DNA 양성율 54%와 HCV 단독감염군의 HCV RNA의 양성율 90.7%에 비하여 중복감염 시 HBV DNA 양성율 35.7%, HCV RNA 양성율 65.2%로 중복감염 시 바이러스 상호간에 증식이 억제된다고 보고하였고 본 연구에도 HBV와 HCV의 중복감염 시 HBV DNA와 HCV RNA의 양성율이 단독감염군보다 낮은 것을 알 수 있었으며 이는 바이러스 상호간에 증식을 억제시킨 결과로 생각된다.

Koike 등²⁵⁾은 HBV와 HCV의 중복감염 환자의 장기 추적한 연구에서 HBV DNA와 HCV RNA의 발현이 상호간에 역상관 관계에 있어 시기에 따라 변화되어 증식이 우세한 바이러스가 상대 바이러스가 증식을 억제하는 것을 보고하였다. 본 연구에서도 HBV DNA와 HCV RNA가 동시에 양성인 환자(3/28)도 있었으나 HBV DNA의 양성율이 HCV RNA의 양성율보다 낮아 HCV의 증식이 우세한 것을 알 수 있었다. 그러나 여러 보고들에서 HBV가 유행하는 지역에서 HBsAg 음성인 C형 간염에 의한 간질환 환자에서도 간조직등에서 HBV DNA가 발견되어 HBV의 잠복감염의 가능성에 대하여 보고하여^{21,26-28)} 중복감염시 HBV DNA가 혈청에서 발견되지 않아도 잠복감염을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

Liaw 등²⁹⁾은 만성 B형 간염환자에서 급성 C형 간염을

않은 후 HBeAg과 HBsAg의 소실을 보고하였다. 이는 간염의 바이러스 감염 순서에 따라 증식이 우세한 바이러스가 변화될 수 있는 것으로 생각되나 서구와 역학적 특성이 상이하여 주산기 감염 등 수직 감염이 많은 국내 중복 감염 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 HBV DNA와 HCV RNA의 양성율은 서구의 보고와 유사하였다.

본 연구에서 B군에서 3예에서 HBV DNA와 HCV RNA가 양성으로 나왔으며 이는 급성 C형 간염, Anti-HCV의 위음성, HCV RNA의 위양성, 실질적인 HCV의 중복감염 등 여러 가지 가능성을 생각할 수 있으나 반복적인 Anti-HCV와 HCV RNA 검사에서 결과는 변화 없어 급성 C형 간염과 위음성과 위양성의 가능성은 낮은 것으로 생각된다.

결론

본 연구결과 HBV와 HCV의 중복감염 시 HBV DNA의 양성율에 비하여 HCV RNA의 양성율이 높아 HCV의 증식이 우세함을 알 수 있었고 단독감염에 비하여 HBV DNA와 HCV RNA의 양성율이 낮은 것으로 중복감염 시 바이러스 상호간에 증식이 억제되는 것을 알 수 있었다. 특히 중복감염에서 HBV DNA의 억제는 주로 Anti-HBe 양성 환자에서 발생함을 알 수 있었다. 중복감염군에서 간질환의 상태, 간조직학적 중등도 및 평균연령이 단독감염군과 차이가 없어 HBV와 HCV 중복감염이 각각의 단독감염에 비해 임상적인 경과에 영향을 미치지 않는 것을 알 수 있었다.

향후 HBV와 HCV의 중복감염시 바이러스 상호간에 억제시키는 작용기전, 감염시기에 따라 바이러스 증식의 차이, 혈청 간염 표지자의 발현 등에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Gust ID: Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. Gut 38:S18-S23, 1996
2. Maddrey WC: Hepatitis B: An important public health issue. J Med Virol 61:362-366, 2000
3. 박종욱, 김병채, 박종현, 김원영, 고영일, 류도현: 우리나라 일부 농촌지역 주민에서의 HBsAg 및 Anti-HBs 양성율에 관한 연구-최근 3년간의 변화 양상과 산모에서의 양성율을 포함하여-. 대한내과학회지 55:176-184, 1998
4. 이수정, 나호영, 박민호, 박근수, 최성규, 이강진, 문재동, 김세종: 최근 15년간의 B형 간염 표면항원 및 항체 양성율 변화에 관한 연구. 대한간학회지 7:299-307, 2001
5. 한상우, 박용욱, 김신묵, 신동현, 서순필, 양동욱, 김세종: 한국 성인에서 C형 간염바이러스 항체 양성율에 관한 고찰. 대한내과학회지 47:744-748, 1994
6. 권소영, 박이병, 박상훈, 연종은, 박영태, 김진호, 변관수, 이창홍: 한국 성인에서 혈중 C형 간염 바이러스 항체의 발현율과 의의. 대한내과학회지 48:361-367, 1995
7. 황이숙, 김영관, 김효중, 김병호, 장영운, 이정일, 장란: HBsAg 음성 및 양성 간질환에서 C형 간염바이러스 항체 양성율. 대한내과학회지 2:359-365, 1992
8. 심상균, 이재구, 신원호, 최진현, 이삼철, 김영채, 최진학, 하우승, 김선영: 각종 간질환에서 C형 간염바이러스 항체 양성율에 관한 연구. 대한내과학회지 42:458-466, 1992
9. Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, Ronchi G, Del Ninno F, De Franchis R: Long term delta superinfection in HBsAg carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. Gastroenterology 85:235-239, 1983
10. Saracco G, Rosina F, Brunetto MR: Rapidly progressive HBsAg positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection. J Hepatol 5:274-281, 1987
11. Verme G, Amoroso P, Letteri G, Pierri P, David E, Rizzi R, Bonino F, Recchia S, Rizzetto M: A histopathological study of hepatitis delta virus liver disease. Hepatology 5:274-281, 1986
12. Sagnelli G, Felaco FF, Rapicetta M: Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg chronic carriers. Infection. 19:155-159, 1991
13. Mohamed Ael S, Al Karawi MA: Dual infection with hepatitis C and B viruses: Clinical and histological study in Saudi patients. Hepatogastroenterology 44:1404-1406, 1997
14. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Esteban R, Guardia J: Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: Influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. Hepatology 34:404-410, 2001
15. Sangelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, Piccinino F: Virologic and clinical expression of reciprocal inhibition effect of hepatitis B, C and Delta viruses with chronic hepatitis. Hepatology 32:1106-1110, 2000
16. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen Sy, Lee YHW: Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cell. J virol 67:5823-5832, 1993
17. Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, Pao CC: Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen

- clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 165:831-834, 1992
18. 박영년, 김호근, 전재윤, 박재복, 손진희, 양승하, 유은실, 이미선, 장자준, 장희경, 정종재, 강대영, 김용일, 박찬일: 만성 간염의 등급 체계: 대한병리학회 소화기병연구회 시안. *대한병리학회지* 33:337-346, 1999
19. Colombari R, Dhillon AP, Piazzola E, Tomezzoli AA, Angelini GP, Capra F, Tomba A, Scheur PJ: Chronic hepatitis in multiple virus infection: histopathological evaluation. *Histopathology* 22:319-325, 1993
20. Shirazi LK, Petermann D, Muller C: Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 33:785-790, 2000
21. Park BC, Han BH, Ahn SY, Lee SU, Lee DH, Lee YN, Seo JH, Kim KW: Prevalence of hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Korea. *J Viral Hepatitis* 2:195-202, 1995
22. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC: Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 5:431-4, 1985
23. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS: Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 92:1839-1843, 1987
24. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, Alberti A: Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 105:1529-1533, 1993
25. Koike K, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Morita K, Hino K: Dominant replication of either virus in dual infection with hepatitis viruses B and C. *J Med Virol* 45:236-239, 1995
26. Lee DS, Huh K, Lee EH, Lee DH, Hong KS, Sung YC: HCV and HBV coexist in HBsAg-negative patients HCV viraemia: Possibility of coinfection in these patients must be considered in HBV-high endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 12:855-861, 1997
27. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Shinako T: Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy sample from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 54:249-255, 1998
28. Uchida T, Kaneita Y, Otoh K, Kanagawa H, Koiyama H, Kawanishi T, Mima S: Hepatitis C virus is frequently coinfection with serum marker-negative hepatitis B virus. *J Med Virol* 52:399-405, 1997
29. Liaw YF, Lin SM, Sheen IS, Chu CM: Acute hepatitis C virus superinfection followed by spontaneous HBeAg seroconversion and HBsAg elimination. *Infection* 19:250-251, 1991