

간 질환 환자들에 있어서 C형 간염 항체 (Anti-HCV) 양성율에 관한 연구

고신대학 의학부 임상병리학 교실

박숙자, 박준현

Hepatitis C Virus Antibodies Among Liver Diseases

Sook Ja Park, June Hyeun Park

*Department of Clinical Pathology
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

Four hundred & twenty five samples from hepatocellular disease patients & two hundred & twenty three samples from nonhepatocellular disease patients were tested for serum anti-HCV by enzyme immunoassay. Results are as follows

1. There were 12% anti-HCV positive patients among patients with hepatocellular disease and 4.5% among patients with non-hepatocellular disease resulting in 9.4% in overall average.
2. Among HBsAg negative patients, 14.8% of them had positive anti-HCV and anti-HBc, and 5.9% had positive anti-HCV but negative anti-HBc ($p < 0.05$).
3. Among HBsAg negative patients, when anti-HBc was positive and AST or ALT was increased, 21.35% of the patient had positive anti-HCV, but only 2.84% had positive anti-HCV when AST & ALT were normal. However, when anti-HBc was negative 11.63% had positive anti-HCV if AST or ALT was increased mean while, there was 1.96% had positive anti-HCV with normal AST or ALT. Therefore there was better correlation between anti-HCV positive an increased AST or ALT than normal AST or ALT and presence of anti-HBc was not a good predictor for anti-HCV.
4. 68.8% of positive anti-HCV patients had history of receiving

acupuncture or blood transfusion.

Key Words : Anti-HCV

서 론

최근 간염의 원인으로 C형 간염 Virus^{11,24)}가 발견되었고 효소면역의 검사를 이용한 혈중 C형 간염 항체(이하 Anti-HCV)검사법이 개발되어 임상에 이용되고 있다. C형 간염 Virus는 과거 非A 非B형 간염(non-A, non-B hepatitis, 이하 NANB 간염)이라고 불리우던 간염의 주요 원인 바이러스로 알려져 있으며 주로 혈액을 통하여 전파되는 것으로 알려져 있으나 수혈이나 약물중독과 같은 혈액이외의 감염경로가 있을 것으로 추정되나 아직 확실히 규명하지 못하고 있다^{5,7,10,15,16,25)}.

또한 C형 간염 바이러스의 감염이 만성간질환이나 간경변과 같은 중증 간질환으로 진행되는 경우^{5,6,13,14)}가 B형 간염 바이러스에 의한 감염보다 많은 것으로 알려져 있어 C형 간염 바이러스성 간염의 진단과 관리가 시급하다고 할 수 있다. 이렇게 수혈이나 B형 간염의 병력이 없는데도 간질환에 이환된 환자가 상당수 차지하고 있는 실정이다. 따라서 이러한 간질환과 C형 간염 바이러스 상관관계를 조사해 보는 것이 혈액이외의 감염경로를 추적하는데 있어 중요하리라 사료되어 저자들은 C형 간염 바이러스 감염 양상을 알리기 위하여 간질환 환자들에게 Anti-HCV를 검사하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1990년 6월부터 11월까지 고신의대 부속 고신의료원에 내원하여 외래 및 입원 환자중 간염을 의심하였던 경우 통상적으로 의뢰되었던

1,032명의 C형 간염 항체를 측정하여 병록지에서 진단명을 확인할 수 있었던 환자 648명을 대상으로 고찰하였다(Table 1). 간질환 425예에 포함된 대상은 급성 바이러스성 간염 134예, 만성간질환 129예, 간암 88예, 간경변증 61예, 만성 활동성 간염 13예 등이었으며, 간이외질환 223예가 있었다.

2) 방법

Anti-HCV검사는 Abbott사의 효소면역 측정법(ABBOTT HCV EIA kit)으로 실시하였다.

대상으로 삼았던 환자들의 병록지에서 B형 간염 표면항원, 표면항체 검사, core항체 결과 및(Table 2) enzyme(ALT, AST)치에 대한 상관 관계를 조사하였다(Table 3).

결 과

1) Anti-HCV 양성률(Table 1)

전체 648예 중 61예(9.4%)에서 양성반응을 보였으며, 혈액투석 8예 중 2예(25%)에서 양성반응을 보였고, 간경변증 환자 61예중 10예(16.4%)에서, 만성활동성 간염 13예중 2예(15.4%)에서, 만성간질환 129예중 15예(11.6%)에서, 급성간염 134예중 15예(11.2%)에서, 간암 88예중 9예(10.2%)에서 양성반응을 보인 반면 그외 간질환성질환외 환자에서는 223명중 10예(4.5%)에서만 양성반응을 보였다. 또한 Anti-HCV양성인 환자들의 연령분포는 30세 이전(4.9%) 및 30세에서 40세 미만의 군(7%)에서보다 60세 이상의 연령군에서 현저(17.9%)한 양성반응을 보였으며 60세 이상이라도 간질환성질환이 아닌 경우에는 6.5%만 양성반응을 보였다.

2) Anti-HCV 양성군에서의 B형 간염 표지자 및 간신허질성 질환군과의 관계(Table 2)

Anti-HCV 양성인 61예(9.4%)중 57예(93.4%)에서 B형간염 HBc항원 음성이었으며 그중 43예(93%)에서는 표면항체가 양성이었다.

또한 Anti-HCV 양성 4예(2.1%)에서만 표면항원 양성반응을 보였는데 이들은 만성간질환, 급성간염 각각 1예 및 2예의 간경변증 환자였다.

간신허질성 질환군중 Anti-HCV 양성율(12.3%)은 간경변증에서 16.4%로 가장 높았고, 만성활동성 간염, 만성간질환, 급성간염, 간암순서였으며 간신허질성 질환외에서 4.5%로 낮은 양성율을 나타낸 것에 비해 높은 양성빈도를 보였다.

3) B형간염 표면항원 음성인 간질환군에서의 Core 항체 및 C형 간염항체와 효소와의 상관관계(Table 3)

병록지에서 상기 상관관계를 인지 할 수 있었던 626명의 환자에서 Anti-HCV양성인 53예중 B형간염 표면항원 음성반응을 보인 49예(92.5%)중 Core항체 양성 및 효소치가 증가된 경우(21.35%)가 Core항체 음성 및 효소치가 정상을 보인 경우(1.96%)보다 Anti-HCV 양성율이 높았다. B형 간염 표면항원 양성을 보인 예에서는 4예(2.98%)에서만 효소치 증가와 함께 Anti-HCV 양성반응을 보였으나 B형간염 표면항원 양성이고 효소치가 낮은 44예에서는 Anti-HCV가 양성인 경우가 없었다.

4) Anti-HCV가 양성인군에서 수혈 및 침술을 받은 과거력과의 관계(Table 4)

병록지로 확인할 수 있었던 32예중 침술을 받은 경우는 12예(37.5%)였고 수혈경험이 있었던 경우는 10예(31.2%)였으며 수혈이나 침술의 경험이 있었던 경우는 22예(68.8%)로 높은 빈도를 보였다.

고 찰

예전에 NANB 간염으로 분류되던 ²⁶⁾ 바이러스성 간염의 원인으로는 여러종류의 감염원이 있는 것으로 알려져 있다. 최근에 “C형간염 바이러스”(Hepatitis C virus, 이하 HCV)라고 명명된 특별한 감염원의 발견으로 여러종류의 비경구성 또는 특발성 NANB 간염이 HCV의 감염에 의한 것임이 입증되었다²⁴⁾. 이러한 HCV는 캘리포니아의 Chiron연구소 연구원들이 1988년에 최초로 발견 보고하였는데 수혈 후 NANB 간염의 원인 바이러스로서 발견자의 Choo와 Chiron연구소의 앞머리자(頭文字)를 따서 “C”형으로 명명하였다¹¹⁾. HCV는 직경이 36~62nm의 lipid-enveloped, single-stranded RNA바이러스이며 Flavivirus에 흡사하다. 즉 Choo 등 ¹¹⁾은 chimpanzee의 혈장에서 핵산을 추출해 cDNA를 합성 후 cDNA-encoded polypeptide로 재현시켜 NANB혈청과 반응시킨 후 특이하게 반응하는 cDNA clone 5-1-1을 확인하고 이들이 똑같은 open reading frame(ORF)를 가지며 5,000~10,000개의 nucleotide로 구성된 single-stranded RNA분자로 구성되어 있음을 증명하였다.

또한 Kuo 등 ¹⁹⁾은 HCV clone 5-1-1을 yeast에 재합성시킨 후 인간의 superoxide dismutase(SOD)에 고정시켜 363개의 바이러스성 아미노산으로 구성된 SOD/HCV polypeptide-(C-100-3)를 합성하는데 성공함으로써 Anti-HCV검사에 이용되게 되었고, 이 유전자 재조합 항원을 이용한 면역 검사법으로 비경구성 및 특발성 감염원에 의한 NANB 간염 환자들을 검사한 결과 특이성 및 민감도가 모두 있는 것으로 나타났다. 그리고 cDNA/polymerase chain reaction(cPCR)을 이용한 좀 더 예민하고 반정량적인 검사방법이 개발되었다²²⁾.

B형 간염 표면항원(HBsAg) 검사를 위한 공혈자 혈액검사와 상업적 수혈근원이 없어지므로 인하여 수혈 후 B형 간염의 빈도는 현저히

감소하였지만 아직도 수혈 후 간염(Posttransfusion hepatitis, Posttransfusion non-A non-B hepatitis)은 여전히 의학적으로 중요한 문제로 남아있다²⁴⁾. 수혈 후 간염의 가능성은 0.3-9cases/1,000 units로 보고되고 있고, 수혈 후 무황달성 간염의 위험은 황달을 동반하는 임상적 간염보다 훨씬 많은 것으로 알려져 있다. 혈액 추출물의 수혈 후 생기는 바이러스성 간염의 가장 위험이 많은 것은 농축된 혈액 응고인자 II, VII, VIII, IX, X와 같은 많은 pooling된 공혈자를 사용한 후에 생기며 이런 pooling된 제품을 처음으로 제공받은 경우에 20~30%에서 생긴다²⁴⁾.

최근 B형 간염은 수혈 후 간염의 약 5~10%에 달하나 많은 문제가 NANB 간염의 발생에 있어서 수혈 후의 약 90~95%에 달한다고 하며 이는 무증상성 공혈자로부터 수혈을 받을 때 전염된다는 사실과 만성 간염환자의 혈액에 의하여 chimpanzee에게 전염된다는 사실은 이 간염에 대한 보균자 상태에 있다는 것을 의미한다.

이러한 수혈에 의하여 전염되는 NANB 간염의 경우는 가족간 접촉, 약물의 정맥 사용, 직업적 접촉, nosocomial infection, 혈액투석, 연구소의 접촉 등에 있으며, 혈우병에서 NANB 간염에 의한 특별한 주의가 요하는데 이런 경우 잠복기가 1~4주로 짧을 수도 있고, 신장이식을 받은 환자에서는 만성 간질환이 있는 경우 20%에 달할 수도 있다²⁴⁾.

서구에서 NANB 간염은 15~30%에서 수혈 받은 병력이 없는 환자에게도 산발적으로 발생하는 산발성 NANB 간염(Sporadic NANB hepatitis)이 있다. 약물 남용자와 혈우병환자의 multiple bouts의 발생은 chimpanzee에서 교차실험한 결과 하나이상의 blood borne agent가 있다는 것을 유추할 수 있다.

수혈과 관련된 NANB 간염 환자의 8%와 sporadic형의 50~60%에서 Anti-HCV를 가지고 있는 것으로 알려져있다²⁴⁾.

특히 Anti-HCV는 미국 및 유럽등지에서 무

작위로 선정한 혈액 공여자에서도 검출되고 있어 Anti-HCV 항체 양성율은 0.2~1.2%인 것으로 알려지고 있다^{12, 17, 18, 21, 22)}.

우리나라에서도 김등¹⁾은 Anti-HCV 양성율은 0.93% 였으며 ALT치가 증가함에 따라 증가 되었다고 하였고, 김등²⁾도 0.34%라고 보고 하였는데 외국의 경우와 비슷하였다.

간실효성 질환군과 Anti-HCV 양성율과의 관계를 보면 정등³⁾은 만성간염 47.4%, 간경변증 41.2%, 지방간 및 알콜성 간염 33.3%로 보고하고 있고, 외국의 보고도 38~74%로 높은 양성율을 보이는 것에 비해 지등⁴⁾은 C형 간염이 의심된 경우에서만 50%, 알콜성 지방간 23.1%, 간경변증 15.8%, 만성간염 11.9%라고 하였고, 본 고찰에서도 간경변증 16.4%, 만성활동성 간염 15.4%, 만성 간실효성 질환 11.6%, 급성간염 11.2%, 간암 10.2%의 순서로 나타났으며, 간질환 외의 경우 특히 혈액 투석환자 8예중 2예(25%)에서 양성율을 보였지만 대부분은 낮은 양성율(4.9%)을 보였는데 본 고찰에서는 수혈과 별 관계가 없이 검사된 경우가 대부분이기 때문이라 사료되나 좀 더 추적 조사가 관찰되어야 할 과제로 생각된다. 그러나 혈액 투석환자의 경우 지등⁴⁾의 2.2%에 비해 저자들의 경우 25%로 높은 양성율을 보인 것도 비교되는 결과였다.

본 고찰에서는 병력지상으로 인지된 총 32명의 수혈 및 침술의 병력이 있었던 환자들에서 수혈이나 침술과 관련이 있었던 경우가 22명(68.8%)으로, 확인된 환자수는 적었지만 Anti-HCV 양성율이 비교적 높은 빈도를 보임에 따라 C형 간염의 원인과 밀접한 관계가 있는 것으로 생각된다.

어떤 보고들^{8, 9, 20)}에 의하면 혈액을 수혈받고 이어서 생검에 의한 만성 NANB 간염으로 발전한 것이 규명된 환자들 80~100%가 Anti-HCV를 가진 것으로 확인되었다하며 이들 만성간염성 혈액투석환자들의 90% 정도는 적어도 한 unit이상의 Anti-HCV 양성인자가

공여한 혈액을 수혈 받았음이 밝혀졌다.

따라서 모든 공여 혈액에 대해 HCV screening 검사를 하도록 권장하여야 할 것이다.

결 론

저자들은 고신의료원에 내원한 간질환성 질환 425예와 간질환성 이외의 질환 223예 등 총 648예에서 C형 간염항체(Anti-HCV)검사를 실시하여 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 전체 질환군에서의 Anti-HCV 양성율은 9.4%였으며 간질환성 질환에서는 12.3%였고 간질환성 이외의 질환에서는 4.5%였다.
2. B형 간염에 대한 Anti-HCV의 상관관계 :

HBsAg 음성인 경우 중 Anti-HBc양성인 경우에 Anti-HBc음성인 경우보다 Anti-HCV 양성율이 높은 경향이 있었다.

3. AST 또는 ALT가 증가한 경우에 Anti-HCV양성율은 Anti-HBc가 양성인 경우 21.35%, Anti-HBc가 음성인 경우 11.63%의 양성율을 보인데 비해 AST 또는 ALT치가 정상인 경우에 Anti-HCV양성율은 Anti-HBc가 양성인 경우 2.84%, Anti-HBc가 음성인 경우 1.96%로서 AST나 ALT치가 증가한 경우 AST 또는 ALT치가 정상인 경우에 비해 Anti-HBc의 양성 유무에 관계없이 Anti-HCV양성율이 높았다.

4. Anti-HCV양성인 환자들중 68.8%에서 수혈이나 침술치료의 경험이 있었다.

Table 1. The Occurrence of Anti-HCV in Hepatocellular and Non-hepatocellular disease

Age(Years)	<30	30-40	40-50	50-60	>60	Total
Hepatocellular Disease group						
Liver cirrhosis	0/1	1/3 (33.3%)	4/21 (19%)	1/19 (5.3%)	4/17 (23.5%)	10/61 (16.4%)
Hepatocellular carcinoma	0/1	1/13 (7.7%)	0/20	3/37 (8.1%)	5/17 (29.4%)	9/88 (10.2%)
chronic liver disease	2/12 (16.7%)	1/41 (2.4%)	5/40 (12.5%)	6/30 (20%)	1/6 (16.7%)	15/129 (11.6%)
Acute hepatitis	0/5	2/18 (11.1%)	3/34 (8.8%)	2/56 (3.6%)	8/21 (38.1%)	15/134 (11.2%)
Chronic active hepatitis	0/1	1/8 (12.5%)	1/2 (50%)	0/2	0/0	2/13 (15.4%)
Non-hepatocellular disease group						
Hemodialysis	0/0	0/4	2/2 (100%)	0/0	0/2	2/8 (25%)
Biliary disease	0/2	0/5	0/9	0/19	2/13 (15.4%)	2/47 (4.3%)
Other disease	0/19	2/23 (6.3%)	2/30 (9.1%)	0/49	2/47 (4.3%)	6/168 (3.6%)
Total	2/41 (4.9%)	8/115 (7%)	7/158 (10.8%)	13/212 (6.1%)	22/123 (17.9%)	61/648 (9.4%)

Table 2. The Anti-HCV & Serologic markers for Hepatitis B Virus

Disease group	Serologic marker	HBsAg(+)	HBsAg(-)		Total
			HBcAb(+)	HBcAb(-)	
Hepatocellular disease group		4/190 (2.1%)	43/194 (22.2%)	4/31 (12.9%)	51/425 (12.3%)
Liver cirrhosis		2/23 (8.7%)	7/34 (20.6%)	1/4 (25%)	10/61 (16.4%)
Hepatocellular carcinoma		0/48	8/35 (22.9%)	1/5 (20%)	9/88 (10.2%)
Chronic liver disease		1/51 (2%)	13/66 (19.7%)	1/12 (8.3%)	15/129 (11.6%)
Acute hepatitis		1/68 (1.5%)	13/56 (23.2%)	1/10 (10%)	15/134 (11.2%)
Chronic active hepatitis		0/10	2/3 (66.7%)	0/0	2/13 (15.4%)
Non-hepatocellular disease group		0/23	10/163 (6.1%)	0/37	10/223 (4.5%)
Hemodialysis		0/0	2/6 (33.3%)	0/2	2/8 (25%)
Biliary disease		0/3	2/32 (6.3%)	0/12	2/47 (4.3%)
Other liver disease		0/20	6/125 (4.8%)	0/23	6/168 (3.6%)
Total		4/223 (1.8%)	53/357 (14.8%)	4/68 (5.9%)	61/648 (9.4%)

Table 3. The Coincidence rate of Anti-HCV, Anti-HBc & Liver enzymes(AST, ALT) in HBsAg(-) patients

Anti-HBc/Enzyme	Anti-HCV positive
HBs Ag(-)	
Anti HBc(+) & Enzyme increase	38/178(21.35%)
Anti HBc(+) & Enzyme normal	5/176(2.84%)
Anti HBc(-) & Enzyme increase	5/43(11.63%)
Anti HBc(-) & Enzyme normal	1/51(1.96%)
	subtotal 49/53(92.5%)
HBs Ag(+)	
Enzyme increase	4/134(2.98%)
Enzyme decrease or normal	0/44(0.00%)
	subtotal 4/53(7.5%)
Total	53/626(8.5%)

Table 4. The History of Transfusion of Acupuncture in Anti-HCV(+) patients.

Positive rate in Anti-HCV(+)	
History of Transfusion	10/32(31.2%)
History of Acupuncture	12/32(37.5%)
Either	22/32(68.8%)

REFERENCES

1. 김상인, 한규섭, 박명희, 오영철, 김기홍 : 한국인 공혈자에서의 C형 간염 항체 양성율, 대한수혈학회지 1 : 1-5, 1990.
2. 김재룡, 전동석, 박승국, 송달호 : 공혈자 혈액에서의 C형 간염 항체검출율. 대한 수혈학회지 1 : 7-9, 1990.
3. 정규원, 선희식, 정환국, 신호균, 박충기, 유재영 : 한국인 수혈 후 간염과 만성 간질환에서의 C형간염 바이러스 감염동태(제1보), 대한 내과학회잡지 38 : 750-753, 1990.
4. 지현숙, 김미나, 민원기, 배직현 : 각종 질환 및 고위험군에 있어서 C형 간염 항체 양성율에 관한 연구. 대한수혈학회지 1 : 13-19, 1990.
5. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Feinstone SM, Morrow AG, Moristsugu Y: Clinical and serological analysis of trnasfusion-associated hepatitis. Lancet 2:838-841, 1975.
6. Alter HJ: Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis. In: Seeff LB, Lewis JH, et al. Current perspectives in hepatology. New York: Plenum Medical, 1989, pp 83-97
7. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW, Koziol DE: Donor transaminase and recipient hepatitis: Impact on blood transfusion services. JAMA 246 : 630-634, 1981.
8. Alter HJ, Purcell RH, Shin JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute & chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 321:1494-1500, 1989.
9. Alter HJ, Sampliner RE: Hepatitis C: And miles to go before we sleep. N Engl J Med 321:1538-1540, 1989.
10. Cederbaum AI, Blatt PM, Levine PH: Abnormal serum transaminase levels in patients with haemophilia A. Arch Inter Med 142:481-484, 1982.
11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 21: 359-362, 1989.
12. Contreras M, Barbara JJ: Screening for hepatitis C virus antibody. Lancet 505, 1989.
13. Cossart YE, Kirsch S, Ismay SL: Post-transfusion hepatitis in Australia. Lancet I:208-213, 1982.
14. Dienstag JL: Non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 85:439-462, 1983.
15. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med 292:767-770, 1975.
16. Fletcher ML, Trowell JM, Craske J, Pavier K, Rizza CR: Non-A, non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in frequently treated patients. Brit Med J 287:1754-1757, 1983.
17. Janot C, Couroucé AM, Maniez M: Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. Lancet 796-797, 1989.
18. Kühnl P, Seidl S, Stangel W, Beyer J, Sibrowski W, Flik J: Antibody to hepatitis C virus in German blood donors. Lancet 324, 1989.
19. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick L, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura

- T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtimeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiology virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 21:362-364, 1989.
20. Miyamura T, Saito I, Katayama T, Kikuchi S, Tateda A, Houghton M, Choo QL, Kuo G: Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned hepatitis C virus cDNA: Application to diagnosis and blood screening for posttransfusion hepatitis. *Proc Natl Acad Sci* 87: 983-987, 1990.
21. Polesky H, Hanson MR: Transfusion-associated hepatitis C virus (non-A, non-B) infection. *Arch Path Lab Med* 113:232-235, 1989.
22. Sirchia G, Bellobuono A, Giovanetti A, Marconi M: Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. *Lancet* 797, 1989.
23. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosanblatt J, Choo QL, Houghton M: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 335:1-3, 1990.
24. Wilson, Baranwald, et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York. McGraw-Hill. Inc, 1991, pp 1327-1328.
25. Zuck TF, Sherwood WC, Bove JR: A review of recent events related to surrogate testing of blood to prevent non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Transfusion* 27:203-206, 1987.
26. Zuckerman AJ: The elusive hepatitis C virus. *Brit Med J* 299:871-873, 1989.
-