

Hepatitis E Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Management

Nae-Yun Heo

Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, South Korea

Hepatitis E virus (HEV) has been known as a cause of water-borne outbreak of acute non-A non-B hepatitis in developing countries, which affects young people and may produce high mortality in pregnant women. However, in recent decades, HEV genotypes 3 and 4 are known as a cause of sporadic zoonotic infection in older male from swine HEV worldwide. Most acute HEV infection is self-limited. But, in immunosuppressed patient including solid organ transplant recipient, chronic HEV infection may exist and progress to liver cirrhosis or decompensation. Therefore, physicians are required to recognize HEV as a major pathogen for acute and chronic hepatitis of unknown cause and investigate the test relevantly.

Keywords: Hepatitis E virus, Waterborne Diseases, Zoonoses, Genotype

서론

E형간염 바이러스(hepatitis E virus, HEV)는 1980년 인도에서 수인성 집단발병 간염 환자들에게서 A형 간염 혈청학적 검사 결과가 음성으로 확인되어 그 존재가 처음 인식되었다.¹ 1983년 구 소련의 한 연구자가 아프가니스탄에 주둔중인 군인들 사이에 비슷한 양상의 원인불명의 간염이 발생하자 환자의 분변 추출물을 섭취하여 자가감염을 일으킨 후 본인의 배설물을 이용하여 면역전자현미경으로 이 질병의 원인 바이러스를 확인하였다.² 1990년에 바이러스 염기서열이 확인되었고, 이를 HEV라 명명하게 되었다.³ 이후 HEV는 위생상태가 불량한 개발도상국에서 집단 발병하는 수인성 질환으로 여겨졌으나, 최근 십여 년에 걸쳐 선진국에서도 인수공통감염으로 전염되는 주요 급성 간염의 원인임이 밝혀졌고, 면역억제자에서 만성 간염을 일으키는 원인 중 하나로 알려지게 되어 임상적 중요도가 높아졌다.

본론

1. 역학

E형간염 바이러스는 Hepeviridae과에 속하는 RNA 바이러스로서 여러 유전자형이 포유동물, 조류, 어류에서 확인되었고, 이 중 인체 감염을 일으키는 유전자형은 1~4형이다. 유전자 1형과 2형은 인체감염만 일으키며 아시아(인도, 동남아시아, 중앙아시아)와 중동, 멕시코 등에서 토착화되었고, 우기나 홍수

시 집단발병 사례가 보고되었다. 분변-경구 감염을 주로 일으키며, 분변에 오염된 음용수가 주된 감염 원인으로 여겨진다. 특징적으로 임신한 여성에서 치사율이 높다. 사람 간 감염은 흔치 않으나, 모체-태아 수직감염을 일으킬 수 있다. 반면, 유전자 3형과 4형은 인수공통감염을 일으키며 유럽, 북미, 아시아 일부(일본, 대만), 호주, 뉴질랜드 등 선진국에서 산발적 발생이 보고되었다. 이 지역에서 HEV는 돼지, 멧돼지, 사슴 등에 감염되어 있으며, 인체감염은 이러한 동물의 고기를 덜 익힌 채로 섭취하거나 밀접한 접촉을 하였을 때 발생하는 것으로 추정된다. 흥미롭게도 중국에서는 과거 유전자 1형이 우세하였으나, 최근 유전자 4형이 가장 흔한 원인 바이러스로 보고되고 있으며, 이는 위생시설의 향상에 의한 것으로 짐작된다.^{4,5}

2. 임상양상

1) 급성 E형간염

개발도상국에서 HEV 유전자 1형 또는 2형에 의해 발생하여 주로 젊은 성인들에게서 발병한다. 산발적으로 발생하기도 하나, 수백에서 수천 명이 집단발병하기도 한다. 잠복기는 약 40일이며, 무증상인 경우에서 전격성 간염까지 다양한 임상 양상을 보이며, 사망률은 약 1%로 보고되었다. 전형적인 증상은 피로감, 식욕부진, 오심, 구토, 발열, 복통, 황달 등이며, 아미노전달효소 및 빌리루빈이 상승했다 대개 6주 이내 정상화된다. 선진국에서 산발적으로 발생하는 E형간염도 유사한 급성 간염 양상을 보이나, 일부에서 신경학적 합병증을 동반한다. 대개 무증상이나 임상증상은 중년이나 노년층의 남성 환자에게서 관찰된다.^{5,6}

2) 만성 E형간염

HEV 유전자 3형과 4형은 면역억제자에서 만성 간염으로 진행할 수 있다. 만성 E형간염은 고형장기이식 환자, CD4+ T세포가 낮은 HIV 감염자, 항암치료를 받는 혈액암 환자 등에게서 보고되었다. 관찰연구에 따르면, HEV에 감염된 고형장기이식 환자에게서 바이러스의 자연 소실은 3개월 이내 일어나는 것으로 확인되어, 감염 후 3개월 이상 바이러스혈증이 지속되는 경우를 만성 E형간염으로 간주하고 치료하는 것이 타당하다. 프랑스 보고에 따르면, 고형장기이식 환자의 0.9-3.5%에서 HEV RNA가 검출되었으며, 60%에서 급성 간염이 만성 간염으로 진행하였다. 만성 간염이 발생할 경우 급속한 간섬유화가 일어날 수 있고, 몇몇 환자는 간경변증, 비대상성 간부전, 사망에 이르기도 한다.^{5,6}

3) 신경학적 합병증

여러 간의 합병증이 발생할 수 있으나, 신경학적 합병증이 가장 중요하다. 보고에 따르면 E형간염 환자의 8%에서 신경학적 합병증이 발생하였다.⁷ 가장 흔한 질환은 길랑-바레 증후군, 신경통성 근위축(neuralgic amyotrophy), 뇌막염/뇌염 등이다. 한 보고에 따르면, HEV-연관 신경통성 근위축은 양측성 발병하고, 상완신경총을 잘 침범하며, 횡격막 신경을 침범하는 것이 특징적인 것으로 나타났다.⁸

3. 진단

급성 E형간염 시기에 검사실 소견은 전형적인 급성 바이러스 감염의 양상을 보인다. 2-6주간 잠복기 후

혈액 및 분변에서 바이러스가 검출되며, 이 시기에 ALT가 상승하고, 특이 항체가 나타날 즈음에 최고치에 도달한다. 항 HEV 항체 중 IgM이 먼저 나타나고, IgG가 뒤이어 나타난 뒤 수년간 지속된다. 혈청 및 분변 RNA는 임상증상이 발현되기 직전에 검출되어 ALT가 최고치에 도달한 후 1-2주까지 측정된다. 급성 E형간염이 발생할 경우 HEV 특이 IgM 양성이나, 검사방법에 따라 민감도와 특이도에 차이가 있어 확진을 위해서는 HEV RNA 측정이 필요하다. 특히, 면역억제자인 경우에는 HEV 특이 항체가 흔히 검출되지 않으므로, HEV RNA 측정이 유일하게 신뢰할 수 있는 검사법이다. 만성 간염은 적어도 3개월 동안 HEV RNA가 검출되었을 때로 정의한다. HEV RNA를 측정하는 핵산증폭기법에는 reverse transcriptase PCR, nested PCR, real-time PCR 등 여러 방법이 있으나, 검사법마다 측정치의 변이가 크다. 이에 HEV RNA 측정에 관해 WHO International Standard를 제정하여 공통 단위 IU로 표시하여 여러 검사실에서 보고하는 결과의 비교가 가능하게 되었다.⁹ 여러 연구에 따르면, 상용화된 real-time PCR 검사로서 RealStar HEV RT-PCR 1.0 kit (Altona Diagnostics), AmpliCube HEV 2.0 kit (Mikrogen Diagnostik), hepatitis@ceeramTools kit (Ceeram, La Chapelle) 등이 있으며, 이 중 RealStar HEV RT-PCR 1.0 kit가 가장 높은 민감도를 보였다.¹⁰ 국내에는 아직 상용화된 real-time HEV PCR 검사법이 도입되지 않았으며, 주요 수탁검사기관에서는 in-house method로 reverse transcriptase PCR 검사를 통한 정성 검사만 시행하고 있다. 유럽간학회 E형간염 진료가이드라인에서는 Fig 1.과 같이 E형간염의 진단 알고리즘을 제시하고 있다.⁵

4. 치료

현재 페그-인터페론- α 와 리바비린를 이용한 항바이러스 치료가 알려져 있다. 유럽간학회 E형간염 진료-

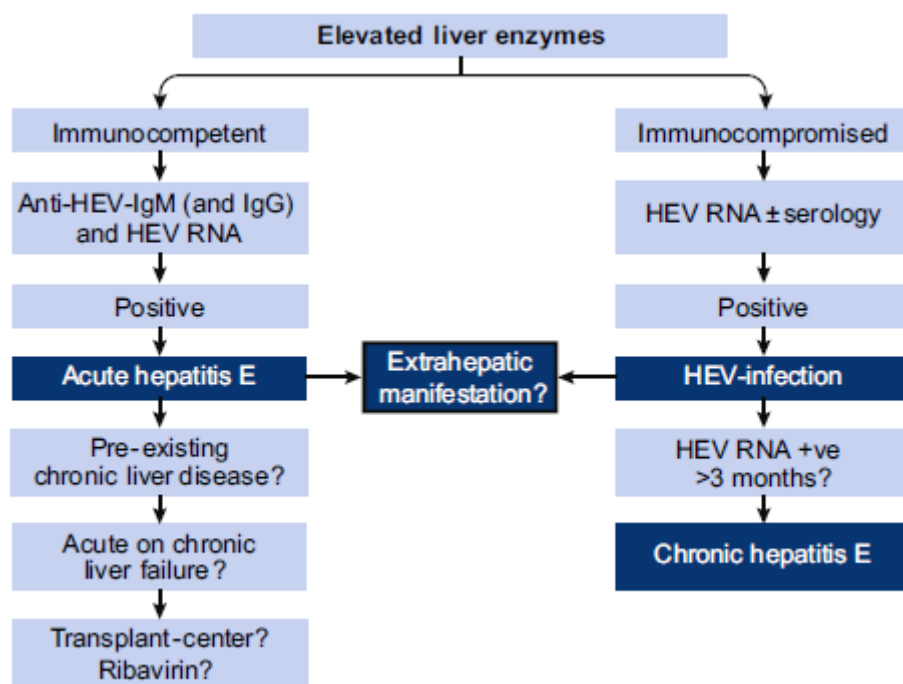


Fig. 1. Diagnostic algorithm for HEV infection

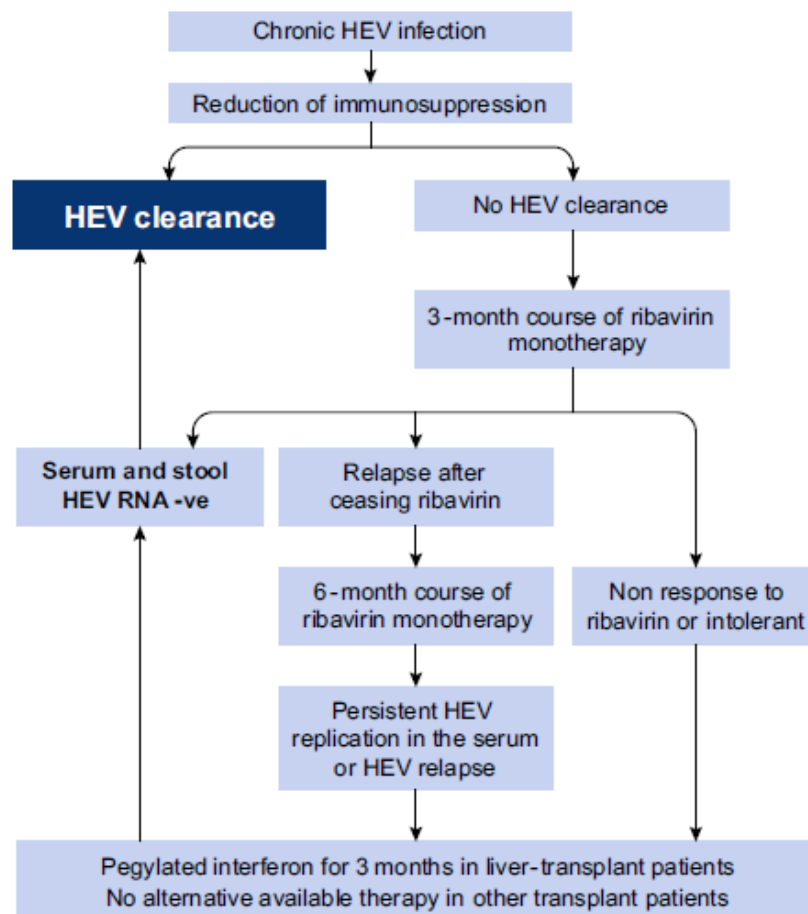


Fig. 2. Treatment algorithm for chronic HEV infection

가이드라인에서는 Fig 2.와 같이 E형간염의 치료 알고리즘을 제시하고 있다.⁵

1) 급성 E형간염

급성 E형간염은 대개 보존적인 치료로 호전되나, 기저 만성 간질환이 있는 환자의 경우 전격성 간부전으로 진행할 위험이 있다. 따라서 중증 급성 간염이나 만성 간질환의 급성 간부전(acute-on-chronic liver failure) 시 리바비린 치료를 고려할 수 있다.⁵

2) 고형장기이식 환자의 만성 E형간염

만성 E형간염 환자의 1/3에서 tacrolimus와 스테로이드 등 T세포에 작용하는 면역억제제를 감량하였을 때 HEV 바이러스의 자연 소실이 보고된 바 있다. 또한, 리바비린 3개월 요법으로 78%의 환자들이 지속바이러스 반응을 보였고, 재발한 환자를 6개월까지 연장 치료하였을 때 지속바이러스 반응을 달성할 수 있었다. 간이식 환자에게서 페그-인터페론- α 가 소수의 환자들을 성공적으로 치료한 보고가 있으나, 인터페론은 거부반응 발생 위험이 있으므로 리바비린 치료에 반응이 없는 경우 제한적으로 사용해야 한다.⁵

3) 기타 면역억제 환자의 만성 E형간염

혈액질환이나 HIV 환자 등 비이식 면역억제자에서 만성 E형간염은 페그-인터페론- α 와 리바비린 단독 혹은 복합요법이 효과적이었다고 보고한 소수의 증례가 있다.⁵

5. 예방

수인성 전염의 위험이 높은 개발도상국에서는 깨끗한 음용수를 공급할 수 있는 국가기반시설을 유지하는 것이 가장 중요하다.⁶ 중국에서 개발된 백신이 유전자 1형과 4형 예방에 모두 효과가 있는 것으로 보고되었으나, 다른 국가에서는 승인을 받지 못한 상태이다.¹¹ 국지적으로 발생하는 인수공통감염을 예방하기 위해서는 가축 특히 돼지고기를 포함한 음식을 충분히 익혀서 먹어야 하며, 도축업 종사자 등 감염원과 노출이 빈번한 경우 접촉 주의가 요망된다. 수혈에 의한 전염을 막기 위해 혈액공여자 검사에 HEV 선별검사를 포함시킬 수 있으며, 일부 국가에서는 이를 적용하고 있다.⁵

결론

E형간염은 간염 바이러스 중 가장 최근에 발견되었으나, 무증상 감염이 많아 실제 유병률과 발생률이 과소평가된 경향이 있다. 특히, 국내에서는 아직 E형간염의 역학에 관해서 자세히 알려지지 않았으나, 최근 인수공통감염 예들이 종종 보고되고 있다. 따라서 원인 불명의 간 기능 이상 소견을 보이는 환자가 E형간염 만연지역의 여행력이 있거나, 인수공통감염의 위험성이 있을 경우 E형간염에 관한 적극적인 확인이 필요하다. 또한, 정확한 진단 및 치료반응 평가를 위해서는 상용화된 HEV 핵산증폭검사법들이 국내에서 개발되거나 도입되어야 할 것으로 사료된다.

References

1. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;2:876-879.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
3. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990;247:1335-1339.
4. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed: Saunder, 2016:1360-1365.
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-1271.
6. Dalton HR, Izopet J, Bendall R. Hepatitis E. In: Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 7th ed: Elsevier, Inc., 2018:522-534.
7. Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014;40:1282-1291.
8. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2017;89:909-917.

9. Baylis SA, Blumel J, Mizusawa S, et al. World Health Organization International Standard to Harmonize Assays for Detection of Hepatitis E Virus RNA. *Emerging Infectious Diseases* 2013;19:729-735.
10. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol* 2018;67:466-480.
11. Zhang J, Shih JW, Xia NS. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015;372:2265-2266.