간염 바이러스 표지자의 이해

김 병 호

경희대학교 의과대학 내과학교실

1. 서 론

우리나라 사망 통계에 의하면 암에 의한 사망이 전체 사망자 5명 중 1명 정도이며, 그 중에서도 간암은 위암 다음으로 많다. 또한 간암에 의한 사망률은 세계에서 가장 높은 수준이며, 만성 간질환에 의한 사망률은 40대 남성의 주요 사망 원인이 되고 있다. 우리나라에서 간경변의 주 원인은 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)가 반 이상이며, 15% 정도는 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 의한 것으로 알려져 있다.[1,2]

HBV 보유율은 예방접종이 실시된 이래로 많이 감소되었으나, 아직도 소아에서는 3-4%, 성인에서는 6-7% 정도로 서구에 비하여 상당히 높은 실정이다.[3] 건강 공혈자의 C형 간염 항체(anti-HCV) 양성률은 1.5% 정도이며, 이 중 40%에서 HCV RNA가 검출되는 것으로 미루어,[4] 전국적으로 20만 명 이상이 감염되어 있을 것으로 추정된다.

본고에서는 B형 또는 C형 간염을 중심으로 바이러스 표지자 검사 및 그 결과 해석에 대하여 논하고자 한다.

2. B형 간염의 자연 경과

HBV 표지자를 이해하기 위해서는 먼저 B형 간염의 자연 경과를 이해하여야 한다. 감염 양상은 HBV 보유 산모로부터 신생아로 전염되는 수직 감염과 그 외의 수평 감염으로 대별할 수 있다. 후자는 혈액, 정액 또는 타액에 존재하는 바이러스가 주사 바늘, 성 접촉, 상처받은 점막이나 피부를 통하여 감염되는 경우이다. 감염 형태의 차이는 이 후 임상 경과를 결정짓는 데 중요하다.

HBV 보유 산모에서 태어난 신생아에게 특별한 처치를 하지 않으면 상당수에서 감염되어 만성 보유 상태로 진행한다. 그러나 수평 감염에서는 감염 당시의 나이에 따라 임상 경과가 결정된다. 영아기에 감염되는 경우의 만성화율은 50%, 소아기에는 20% 내외에서 만성 보유자가 된다. 성인 때 감염되면 대부분은 급성 간염에서 회복되고 만성으로 진행하는 경우는 2-5%에 불과하다. 이러한 차이는 면역 상태에 따라 결정된다고 생각하고 있는데, 성인에서는 바이러스를 제거할 수 있는 면역능이 충분하여 만성화율이 낮다는 것이다. 그러나 성인이라도 암 환자, 항암 치료, 스테로이드 사용 때와 같이 면역능이 저하된 상태에서 감염되면 만성화율이 증가하게 된다.

우리와 비슷한 대만의 보고에 의하면 만성 B형 간염 환자의 반 수 이상이 수직 감염에 의한 경우라고 하였는데, 우리나라도 상당수가 수직 감염으로부터 만성으로 진행하는 경우라고 생각된다.

3. B형 간염 바이러스 표지자(표 1)와 급성 B형 간염

HBV는 Dane particle로 알려져 있으며, 외부의 표면 단백(surface protein)과 내부의 중심 단백(core protein)으로 이루어져 있는데, 각각의 단백에 대한 항원성을 HBsAg, HBcAg이라고 한다. HBV 유전자는 S 유전자, C 유전자, P 유전자 및 X 유전자의 4개로 이루어져 있다. S 유전자에서는 HBsAg 단백이 만들어지고, C 유전자는 두 개의 단백 합성 시작 부위를 갖고 있어 HBcAg 단백 외에도 HBeAg 단백이 만들어진다. 이 중 HBsAg과 HBeAg은 혈액 속으로 분비되어 측정이 가능하지만, HBcAg은 간세포 표면에만 발현되어 혈액 검사로는 측정이 안 된다. 이들 항원에 대한 각각의 항체인 anti-HBs, anti-HBc 및 anti-HBe는 모두 혈액 검사로 검출할 수 있다.

HBsAg의 존재는 급성이든 만성이든 현재 HBV에 감염되어 있음을 의미한다. 급성인 경우는 수 개월 이내에 HBsAg이 사라지고 anti-HBs가 발생하면서 회복되는데, 이 항체는 바이러스 중화 항체로서 방어력이 있음을 의미한다. Anti-HBc는 중심 단백에 대한 단순 항체로서 급성 감염기에는 IgM형으로 검출되지만 6개월 전후로 IgG형으로 전환된다. 따라서 HBV에 감염되었던 사람은 현재 감염되어 있든 과거에 감염되었다가 회복되었든 anti-HBc가 양성으로 검출된다.

HBeAg은 HBsAg이 양성인 환자에서 검출되는데, 급성 간염에서 회복되는 경우는 HBsAg이 수개월 후에 사라지는 데 반하여, HBeAg은 그 보다 앞서 8주 이내에 사라지게 된다. 그러므로 급성 B형 간염 환자에서 HBeAg이 8주 이상 검출되면 만성으로의 진행을 의심하여야 한다. 또한 HBeAg은 HBV polymerase와 HBV DNA와 함께 바이러스 복제 지표로 사용되는데, 이러한 지표가 양성인 경우는 전염성이 높음을 의미하기도 한다.

급성 B형 간염에서 표지자 발현 양상을 요약해보면, HBsAg, HBeAg, anti-HBc가 순차적으로 발생하고, 회복기에 들어서면서 먼저 HBeAg이 사라지고 anti-HBe가 발생하며 이어서 HBsAg이 사라지고 anti-HBs가 발생한다. 한편, anti-HBc는 IgM형에서 IgG형으로 전환되어 평생 지속된다.

Table 1. Commonly Encountered Serologic Patterns of Hepatitis B Infection

HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	Interpretations
+	-	+ (IgM)	Acute hepatitis B
		(IgG)	Chronic hepatitis B*
-	+	+	Recovery state
-	+	-	Immunization
-	-	+ (IgM)	Acute hepatitis B†
		(IgG)	Lowe level of HBsAg carrier
			Remote past infection
+	+	+	Different subtype (common)
			Seroconversion (rare)

* HBeAg (+), with high infectivity.
† Anti-HBc window.

4. 만성 B형 간염의 자연 경과와 표지자

일반적으로 감염이 6개월 이상 지속될 때 만성이라고 하는데, 일단 만성으로 진행하면 자연 회복이 어려우며 치료도 쉽지 않다. 만성 B형 간염의 자연 경과는 HBV 복제와 간 손상이 활발한 전반의 복제기와 HBV 복제가 멈추고 간염은 수그러드는 후반의 비복제기로 나눌 수 있다.5 그러나 수직 감염에 의한 만성 간염은 초기에 바이러스 복제가 활발한데도 불구하고 간염이 심하지 않은 면역관용기를 경험하게 된다(그림 1).6

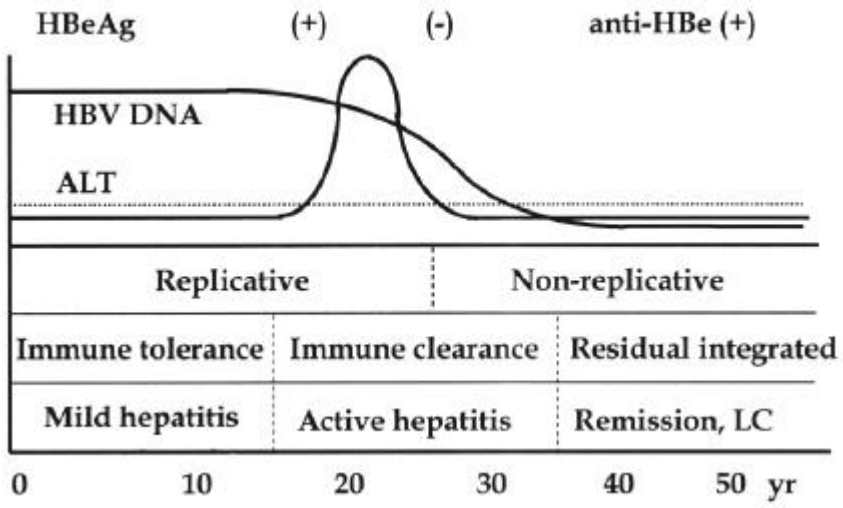

Figure 1. Sequence of events in chronic HBV infection. In general, chronic HBV infection consists of two phases, an earlier replicative phase with active liver disease and a later nonreplicative phase with remission of liver disease. However, in patients with perinatally acquired HBV infection, there is an additional phase in which virus replication is not accompanied by active liver disease. This is believed to be caused by immune tolerance secondary to exposure to HBV or HBV-related antigens (probably HBeAg) early in life. This phase usually lasts 10 to 30 years. Transition from the earlier to later phase, so called immune clearance phase, occurs between the ages of 15 and 35 years. During this phase, spontaneous HBeAg clearance occurs at an annual rate of 10 to 20%, which frequently accompanies biochemical exacerbation. After this period, patients eventually can enter into biochemical and histological remission state with low infectivity. LC, liver cirrhosis.

B형 간염에서 간 손상은 HBV core 단백이 발현된 간세포를 감작(sensitized) T세포가 인지하여 파괴하는 면역기전에 의한 것으로 알려져 있다. 그런데 HBV 보유 산모의 태아는 태반을 통하여 산모의 HBeAg이 유입되어 감작 T세포의 수용체가 포화됨으로써 간세포에 발현된 core 항원을 인지하지 못하게 되며, 결과적으로 감염 간세포의 파괴도 잘 일어나지 않게 된다. 이것은 HBeAg과 HBcAg 단백이 HBV의 C 유전자에서 함께 합성되어 동질성이 높은 데 기인한다고 생각한다. 이러한 상태를 면역관용(immune tolerance)이라고 하며, 수직 감염에 의한 만성 B형 간염의 전반기, 즉 소아나 청소년기에 바이러스 복제가 활발한데도 불구하고 간염이 심하지 않은 것은 이러한 면역관용에 의한 것으로 이해하고 있다.

이 후 HBV DNA 농도 변화나 간세포 내 HBcAg 분포의 변화에 의하여 면역관용 상태가 깨지면서 감염 간세포가 활발하게 파괴되기 시작한다. 이 시기를 면역제거기라고 하며 대개 15-35세 사이에 경험하게 된다. 감염 간세포가 제거되고 후기에 도달하면 HBeAg이 소실되고 anti-HBe가 출현하면서 혈청 내 자유형(free form)의 HBV는 더 이상 검출되지 않고 간세포 내 융합된(integrated) HBV만 남게 된다. 면역제거기가 빨리 지나가면 생화학적, 조직학적 관해가 일어나 건강 보유자 상태가 되지만, 필요 이상으로 길어지면 간경변으로 진행될 수 있다. 어떤 환자는 건강 보유자가 되고, 또 어떤 환자는 간경변으로 진행하는가 하는 것은 바이러스와 숙주 간의 면역 균형 상태에 의하여 결정되는 것으로 생각하고 있다.

건강 보유자란 혈청 HBsAg은 양성이지만 HBeAg이 음전되고 간기능 검사가 정상이며 간조직 검사에서 염증이 없는 상태를 뜻한다. 건강 보유자는 간경변이나 간암으로 진행될 가능성이 낮아서 항바이러스 치료 대상이 되지 않는다.

5. 만성 B형 간염 증례와 병기

(1) 증례 1 (남자 24세, 학생)

6년 전 HBV 보유자로 진단받았으며, 군 신검 후 간조직 검사 요구받아 내원하였다. 혈청 총 빌리루빈

0.7 mg/dL, 총 단백 및 알부민 7.9/4.9 g/dL, AST/ALT 34/60 U/L(한달 후 추적 26/24), 프로트롬빈 시간 97%, 혈소판 244,000/mm3였으며, 바이러스 표지자 검사는 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe (+, -, +, -, +), HBV DNA 0 pg/mL, anti-HCV (-)이었다. 복부 초음파 검사에서 이상 소견은 없었다.

(2) 증례 2 (남자 22세, 현역 군인)

군 생활 중 상복부 동통으로 군 의료기관에서 급성 위염 및 HBV 건강 보유자로 진단받고 치료받았으나 호전되지 않아 내원하였다. 초등학생 때부터 보유자임을 알았으나 특별한 처치 없이 지냈으며, 혈청 총 빌리루빈 0.85 mg/dL, 알카리성 포스파타제 241 U/L (<117), 총 단백 및 알부민 8.1/3.8 g/dL, AST/ALT 63/45, 프로트롬빈 시간 73%, 혈소판 127,000/mm3, 바이러스 표지자 검사는 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe (+, -, +, ±, -), HBV DNA 21 pg/mL, anti-HCV (-), -FP 35.7 ng/mL (<8.4)였다.

(3) 증례 3 (여자 33세, 사무원)

10년 전부터 만성 B형 간염을 앓아왔으며 치료를 위하여 내원하였다. 모친이 HBsAg 보유상태였다. 간기능 검사에서 혈청 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 알카리성 포스파타제 68 U/L (<117), 총 단백 및 알부민 7.7/5.1 g/dL, AST/ALT 79/142 U/L, 프로트롬빈 시간 93%, 혈소판 164,000/mm3, 바이러스 표지자 검사는 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe (+, -, +, +, -), HBV DNA titer (soluble hybridization assay) 1230 pg/mL, anti-HCV (-), 복부 초음파 검사에서는 간문맥 주위에 몇 개의 임파 종대가 보이는 것 외에는 정상이었다.

(4) 증례 4 (남자 51세, 개인사업)

3년 전 HBsAg 양성으로 판명 받았으며, 특별한 처치 없이 지내다가 최근 피곤감을 자주 느껴 내원하였다. 간기능검사에서 혈청 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, 총단백/알부민 7.4/3.6 g/dL, AST/ALT 149/120 U/L, -GT 49 U/L, 프로트롬빈 시간 86%, 혈소판 132,000 mm3였으며, 간염 표지자 검사 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe (+, -, +, +, -), HBV DNA 1504 pg/ml, anti-HCV (-)였고, 복부 초음파 검사에서 간에코 증가, 비장 종대, 간문맥 주위 임파선 종대 등이 관찰되었다.

6. 특수한 바이러스 표지자 조합(표 1)

(1) HBsAg 음성, anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인 경우

이러한 경우는 급성과 만성으로 나누어 생각할 수 있다. 급성 B형 간염에서 HBsAg이 없어지고 anti-HBs가 발생하기 전에 anti-HBc만 양성으로 나올 수 있는데, anti-HBc window라 하며 IgM형으로 검출된다.

IgG anti-HBc만 검출되는 경우는, HBsAg 역가가 낮아서 검사에서 검출되지 않는 low HBsAg carrier일 가능성, 과거 감염에서 회복되었으나 anti-HBs 역가가 감소한 경우, 다른 항원에 대하여 교차 반응으로 나오는 경우나 위양성일 가능성을 생각할 수 있다. 문제는 low HBsAg carrier와 과거 감염의 회복 상태를 구분하는 것인데, 만성 간질환이 있는 경우는 전자일 가능성이 있고 간기능이 정상이면서 예방접종을 시도하였을 때 anti-HBs가 발생하면 후자일 가능성이 있다.

(2) HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성인 경우

이러한 조합도 임상에서 드물게 보는데, 서로 다른 아형(subtype)에 의한 감염 결과로 한 아형의 HBsAg과 다른 아형의 anti-HBs가 공존하는 경우와 급성 간염에서 HBsAg이 사라지고 anti-HBs가 발생하는 시기에 항원과 항체 모두 검출되는 경우이다. 임상적으로는 후자는 드문 경우인데, 추적 검사를 시행하였을 때 HBsAg이

사라질 가능성이 있다. 일반적으로 만성 B형 간염에서 HBsAg만 검출되는 것은 anti-HBs가 없기 때문이 아니며, HBsAg과 면역복합체를 이루어 검출이 안 될 뿐, 사실상 혈액 속에 저역가로 존재하는 것이다.

(3) HBeAg은 음성인데 HBV DNA가 양성인 경우

이 경우는 precore mutant로 생각할 수 있다.7 즉, HBeAg은 C 유전자의 첫 번째 시작 codon으로부터 합성되는데, C 유전자의 앞 부분인 precore 영역에 변이가 발생하여 합성이 중단되는 경우이다. 따라서 HBV DNA가 존재하는데도 불구하고 HBeAg은 없는 것이다. 일부 학자들은 precore mutant HBV에 의한 만성 간염은 HBeAg에 의한 면역관용이 없기 때문에 간염이 심하다고 주장하기도 하지만, 단순히 만성 B형 간염의 자연 경과 중에 발생하는 현상이라고 주장하는 학자도 있다.

7. C형 간염의 자연경과

HCV에 감염되면 70% 이상이 만성으로 진행한다. 이렇게 만성화가 높은 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 숙주의 면역능을 회피할 수 있는 바이러스의 방어 기전과 바이러스에 대한 숙주의 면역 제거능이 약하기 때문인 것으로 추정하고 있다. 즉, HCV는 핵산 서열의 변화가 심하여 여러 가지 유전자형(genotype) 및 아형이 있으며, 같은 유전자형에서도 일부 영역의 핵산 서열이 같지 않은 유전자 이형성(genetic heterogeneity)이 있어서 숙주의 면역을 피하여 만성화에 기여한다고 생각하고 있다.

C형 간염 표지자 검사는 크게 혈청 검사(serologic assay)와 분자 생물학적 검사(molecular assay)로 나눌 수 있다. 전자는 EIA (enzyme immunoassay)에 의한 C형 간염 바이러스 항체(anti-HCV) 검사와 좀 더 분석적인 RIBA (recombinant immunoblot assay)가 있으며, 후자는 HCV RNA RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)과 유전자형 검사(genotyping)가 있다.8

8. Anti-HCV 검사

C형 간염을 진단할 때에는 B형 간염과 달리 항원 검사는 시행치 않고 항체 검사를 하게 된다. 이것은 혈액 내 HCV 항원의 역가가 낮아서 일반적인 검사로는 검출이 어렵기 때문이다. HCV core 항원에 대한 보고가 있지만 상품화되어 있지는 않다.9 Anti-HCV 검출은 유전공학적으로 합성한 바이러스 항원을 이용하게 된다.10 이 항체는 방어력이 있는 중화 항체는 아니며, 현재 감염뿐만 아니라 과거 감염의 흔적으로도 검출될 수 있다. 그럼에도 불구하고 간염이 의심되는 환자에서 anti-HCV가 검출되면 C형 간염일 가능성이 높음을 시사한다. 이것은 HCV 감염 후 70% 이상에서 만성화된다는 사실을 생각하면 이해할 수 있다.

1세대 anti-HCV 검사는 예민도가 떨어지고 조기 검출이 어려워 급성 C형 간염의 증상기에 진단하지 못하는 경우도 적지 않았다. 그러나 2세대 항체 검사법이 개발됨으로써 예민도가 향상되고 항체 출현의 조기 검출이 가능해졌으며 위양성도 감소하였다. 현재는 3세대 검사법이 개발되어 사용되고 있는데, RT-PCR 검사에 버금가는 예민도(99.8-100%)와 특이도(99.3-100%)를 얻었다는 보고11도 있으나 위양성이 높아졌다는 보고12도 있다. 과거 1세대 항체 검사는 예민도가 낮아 최소한 2회 이상 시행할 것을 권하였으나, 2, 3세대 검사는 1회로도 충분하다고 판단하고 있다.8 그러나 면역 기능이 저하된 환자에서는 항체가 발생하지 않을 수 있으며, 면역글로부린이 증가하는 다른 질환에서는 위양성으로 판명될 수 있기 때문에 확진을 위한 추가검사가 필요하다.

한편 급성 C형 간염의 진단을 위하여 IgM anti-HCV 검사를 이용하려는 시도가 1990년대 초반에 있었으나 만성 C형 간염 환자의 상당수(50-70%)에서도 검출되기 때문에 임상에서 사용되고 있지는 않다.

9. C형 간염 확진 검사

C형 간염을 확진하는 방법은 RIBA와 RT-PCR이 있다. RIBA는 항체 검사에 이용되는 4가지 항원을 따로 부착시킨 stripe를 환자의 혈청과 반응시켜 2개 이상 반응하면 양성으로 판정한다. RIBA는 EIA 위양성인 경우를 감별하고 감염원을 색출하는 데 사용하였으며 최근에는 RIBA III까지 개발되기는 하였지만, 항체 검사법 자체의 진단 정확도가 많이 향상되었고 확진에 사용되는 RT-PCR도 여러 가지로 상품화되어 있어 그 이용 가치는 점차 감소되고 있다.[13]

RT-PCR은 급성 C형 간염의 조기 진단이 가능하고 예민도가 높아서 확진 검사로도 사용된다. 그러나 검체 저장 중에 HCV RNA가 분해됨으로써 발생할 수 있는 위음성을 피하기 위하여 혈액 채취 후 수 시간 내 혈장이나 혈청을 분리하여 냉동 보관 하여야 하며, heparin으로 처리하지 않아야 한다.[14] 과거에는 실험실마다 방법이 달라서 표준화가 어려웠으며 오염에 의한 위양성 등의 문제점이 있었으나, 최근에는 이러한 문제점이 해결된 상품들이 개발되어 비교적 쉽게 이용할 수 있게 되었다.[13] 단, 가격이 비싸다는 단점이 있다.

RT-PCR은 여러 가지 상황에서 유용한데, 급성 C형 간염의 조기 진단, 만성 C형 간염을 앓고 있는 산모로부터 태어난 신생아의 감염 여부, anti-HCV 양성이지만 간기능이 정상인 경우의 현재 감염 여부, 알콜성 간질환이나 자가면역성 질환에서 위양성의 확인, 간이식 후와 같이 면역 억제 상태에서 위음성의 확인 및 치료 후 추적 검사에 사용할 수 있다. 한 가지 염두에 두어야할 것은 만성 C형 간염 환자에서 HCV는 낮은 농도로 유지되기 때문에 간헐적으로 검출되지 않을 수 있다는 점이다. 따라서 C형 간염이 의심되는 환자는 최소한 2회 이상 검사하여 판단하여야 한다.

RT-PCR은 HCV 확인 외에 양적인 측정에도 이용할 수 있으며, 만성 C형 간염의 치료 예후를 결정하는 데 유용하다. 농도가 높은 경우(2 x 106 copies/mL 이상)는 인터페론 효과가 저조하며, 농도가 낮은 경우(105 copies/mL 이하)는 임상 상태와 관계없이 효과를 기대할 수 있다고 한다.[15] 그러나 역가 측정은 고가의 검사이기 때문에 치료 시작 전에만 측정하도록 권하고 있다.

10. 특수한 표지자 조합의 해석(표 2)

(1) Anti-HCV는 양성이지만 HCV RNA가 음성으로 나온 경우

이러한 경우에는 간기능 검사가 정상이면 과거 C형 간염을 앓고 회복된 경우나 anti-HCV가 위양성인 경우를 생각해 볼 수 있으며, 검체가 오래되거나 면역글로부린이 증가하는 자가면역성 질환 등에서도 위양성으로 나올 수 있다. 또한 PCR 위음성인 경우로 검체 보관이 잘 못되었거나 오래된 경우, 또는 HCV 역가가 낮아 검출되지 않았을 가능성을 생각하여야 한다.

Anti-HCV 위양성을 구분하기 위하여는 anti-HCV 역가가 감별 진단에 도움이 될 수 있다. 과거 1세대 검사법으로 연구한 결과를 보면 검체와 대조의 OD비(optical density ratio)가 5 미만으로 낮은 경우에는 위양성일 가능성이 높았다고 한다.[4] 한편 2, 3세대 EIA법에서는 OD비가 2 이하인 경우에 확인을 위한 PCR이 필요하다.[8] 그러나 원인 불명의 만성 간질환에서 표지자 조합이 이렇게 나왔다면 PCR 위음성을 생각하고 검체 관리에 신중을 기하여 한 번 더 시행하여야 하겠다.

(2) Anti-HCV는 음성인데, HCV RNA가 양성으로 나온 경우

PCR 검사는 예민도가 높기는 하여도 그 기법상 오염에 의한 위양성이 많아서 이를 피하기 위한 검사 준수 사항을 철저히 지켜야 한다.[16] 최근 상품으로 개발된 검사들은 오염에 의한 위양성을 줄이기 위한 기술을 적용하고 있다. 만일 반복 검사에서도 양성으로 나온다면 anti-HCV가 위음성일 가능성을 생각하여야 하는데, 면역상태가 저하되어 있는 경우나 혼합 한랭글로부린 혈증(mixed cryoglobulinema)을 생각할 수 있다.

Table 2. Interpretation of Particular Types of Combination of Hepatitis Viral Markers

- Anti-HCV (+), HCV RNA (-)
1. Recovery from HCV infection
2. False positive EIA
1) Autoimmune diseases
2) Alcoholic liver diseases
3. False negative RT-PCR
1) Blood storate problem
2) Low level of viral replication
- Anti-HCV (-), HCV RNA (+)
1. False positive RT-PCR by contamination
2. False negative EIA
1) Immune compromised state
2) Mixed cryoglobulinemia

(3) HBsAg 양성인 만성 간질환 환자에서 anti-HCV 양성의 의미

이러한 경우는 HBV 항원에 대한 교차 반응을 포함한 위양성, 또는 HBV와 HCV 동시 감염인 경우를 생각할 수 있다. 이러한 환자를 대상으로 한 연구 결과를 보면, 상당수에서 OD비가 2 이하로 낮고 HCV RNA는 10% 미만에서 양성이었다고 하여 anti-HCV 위양성인 경우가 많음을 알 수 있다.[17] 따라서 이러한 경우에는 PCR을 시행하여 양성으로 확인되면 HBV와 HCV의 동시 감염을 생각하여야 한다.

11. HCV 유전자형

HCV 유전자형 결정 방법은 core 유전자의 PCR 분석, 5' UTR 영역의 RFLP (restriction fragment legnth polymorphism) 분석 및 5‘ UTR에 대한 특이 탐침자(probe)를 이용한 reverse hybridization (INNO-LiPA, Innogenetics, Ghent, Belgium) 등 여러 가지가 있는데, 표준화가 잘되어 있고 혼합 유전자형의 확인이 가능하여 임상에서 사용할 수 있는 것은 마지막 방법이다.

Simmonds 등[18]은 발견 순서대로 주 유전자형은 아라비아 숫자로, 아형은 영문 소문자로 표기하자고 하였다 (1a, 1b, 2a, 2b 등). 초기에는 6개의 유전자형과 일부 유전자형 내 2, 3개의 아형이 발견되었는데, 점차 종류가 증가하고 있다. 유전자형 간의 핵산서열 상동성은 70% 이하, 아형 간의 상동성은 75-80% 정도이며, 90% 이상의 상동성을 보이면 동일 유전자형으로 생각한다.

12. HCV 유전자형의 임상적 의의

HCV 유전자형은 지역간에 차이를 보이나,[19] 일반적으로 1형이 60-90%를 점유하며 그 중에서도 1b형이 많다. 우리나라도 1형이 56%로 가장 많으며 대부분 1b형으로 알려져 있다.[20] 1b형은 증식률이 높고 간 손상의 정도가 크며 진행도 다른 형에 비하여 빠른 것으로 알려져 있으며 간경변이나 간암 같이 진행된 경우가 많다는 보고[21]가 있으나 그렇지 않다는 보고[22]도 있다.

만성 C형 간염에서 인터페론 효과를 예측할 수 있는 변수에는 치료 전 HCV 역가 외에 유전자형이 있다. 즉 1형에 의한 감염은 인터페론 반응률이 10% 이하에 불과하지만 2, 3형은 40%를 상회한다고 한다. 최근에는 인터페론과 리바비린 병용 요법을 많이 시행하고 있는데, 역가가 2x106 copies/mL 이상이면서 1유전자형인 경우는 1년 간, 그 외에는 6개월 간의 치료를 권하고 있다.[23]

13. C형 간염 진단 접근의 실제

실제 임상에서 C형 간염의 진단을 위한 절차는 다음과 같이 하는 것이 바람직하다.[8]

(1) 선별 검사는 2세대 또는 3세대 EIA 항체 검사법으로 1회 실행하여 결정한다.

(2) EIA에서 양성으로 검출된 경우 위양성 여부를 확인하기 위하여 RIBA 검사를 할 필요 없이 동일 환자에서 다른 시기에 채취한 검체를 이용하여 EIA 검사를 한 번 더 시행한다.

(3) HCV RNA 검사(RT-PCR)는 anti-HCV 음성인 원인 불명의 급성 간염 및 만성 간염, anit-HCV가 약하게 양성(OD비가 2 이하)인 경우, anti-HCV가 양성이지만 ALT가 정상인 경우, HCV 감염 산모에서 태어난 신생아의 감염 확인, 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스 치료 후 추적검사 등의 경우로 제한한다.

그러나 임상에서 유전자형 검사를 할 것인가 하는 문제는 아직 유보적이다. 1997년 NIH 합의에서는 유전자형 검사를 권하지 않았으나,[24] 1999년 아시아 태평양 지역의 합의에서는 유전자형에 따라 치료 기간을 달리할 것을 권고하고 있다.[23]

참 고 문 헌

1. 한요셉, 김병호, 백일현 등. 1990년대 간경변증의 원인, 합병증, 사망원인의 변화에 관한 고찰. 대한간학회지 2000;6:328-339.
2. 한은경, 박찬일, 이상인. 간경변증의 원인적 분류와 형태학적 특징. 대한병리학회지 1990;24:412- 422.
3. 주광로, 방성조, 송병철 등. 1990년대 후반 한국 성인의 B형 간염 바이러스 표지자 보유 양상: 건강검진 수검자 70,347명의 성적 조사 대한소화기학회지 1999;33:642-652.
4. 권소영, 박이병, 박상훈 등. 한국 성인에서 혈중 C형 간염 바이러스 항체의 발현율과 의의. 대한내과학회지 1995;48:361-368.
5. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med 1981;94:744-788.
6. Lok ASF, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. Hepatology 1988;5:1130-1133.
7. 김병호, 동석호, 김효종, 이정일, 장영운, 장린, 최영길. B형 만성 간질환 환자에서 Precore 돌연변이형 간염바이러스의 빈도와 임상적 의의. 대한소화기병학회지 1993;25:107-115.
8. Pawlotsky JM. Diagnostic tests for hepatitis C. J Hepatol 1999;31:71-79.
9. Tanaka E, Kiyosawa K, Matsumoto A, et al. Serum levels of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. Hepatology 1996;23:1330-1333.
10. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A,non-B hepatitis. Science 1989;244:362-364.
11. Vrielink H, Zaaijer HL, Reesink HW, van der Poel CL, Cuypers HT, Lelie PN. Sensitivity and specificity of three third-generation anti-hepatitis C virus ELISAs. Vox Sang 1995;69:14-17.
12. Pawlotsky JM, Maisonneuve P, Duval J, Dhumeaux D, Noël L. Significance of NS5 "indeterminate" third-generation anti-hepatitis C virus serological assays. Transfusion 1995;35:453-454.
13. 김병호. C형 간염의 분자생물학적 연구. In: 양인명, 최영길 eds. 분자의학. 1st ed. 서울: 고려의학, 1999:39-54.
14. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin SM, Lin JT, Chen DS. Effects of anticoagulants and storage of blood samples on efficacy of the polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus. J Clin Microbiol 1992;30:750-753.
15. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1995;22:1050-1056
16. 동석호, 김효종, 김병호, 장영운, 이정일, 장린. Anti-HCV 음성인 만성 비A, 비B형 간염 환자에서 2회연속 중합효소연쇄반응(Nested PCR)에 의한 혈청 B형 간염 바이러스 DNA 검출. 경희의대논문집 1993;18:95-104.
17. 권소영, 연종은, 박영태 등. 만성 B형 간염바이러스 보유자에서 C형 간염바이러스 중복 감염에 관한 연구-C형 간염바이러스 항체 검사의 의의. 대한소화기학회지 1996;28:47-56.
18. Simmonds P, Holmes ED, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. J Gen Virol 1993;74:2391-2399.
19. Kato N, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus genotypes: molecular basis and clinical significance. In: Boyer JL, Ockner RK eds. Progress in liver diseases. Vo 14. Philadelphia: WB Saunders, 1996:223-244.
20. 김형건, 원선영, 이근찬, 정영화, 이영상, 서동진. 만성 C형 간질환에서 HCV genotype의 분포. 대한소화기학회지1996;28(supp 2):78.
21. Pozzato G, Kaneko S, Moretti M, et al. Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. J Med Virol 1994;43:291-296.
22. Yamada M, Kakumu S, Yoshioka K, Higashi Y, Tanaka K, Ishikawa T, Takayanagi M, Hepatitis C virus genotpyes are not responsible for development of serious liver disease. Dig Dig Sci 1994;29:234-239.
23. Farrell GC. Consensus among consensus conferences on management of hepatitis C: what we knew then and are still sure about, what we are newly sure about and what we still need to know. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(suppl):E126-E129.
24. Keeffe EB, Hollinger FB, the Consensus Interferon Study Group. Therapty of hepatitis C: consensus interferon trials. Hepatology 1997;26(suppl 1):101S-107S.