

## C형 간염 바이러스 항체 양성 간질환에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 임상병리학과교실  
홍 기 숙

= Abstract =

### The Study of Hepatitis C Virus Antibody Positive Liver Disease

Ki Sook Hong

*Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Presented study was conducted to determine that the hepatitis C virus(HCV) may play a role in the pathogenesis of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis.

Using 2nd generation EIA, author examined serum anti-HCV in total 2,641 cases, including liver disease, physical check-up subjects at EWhA Womans University Hospital during 1 year of 1992.

The results were as follows : Among total 2641 patients, overall prevalence of anti-HCV was 4.5%, 1.7% positive rate for subjects whose physical check-up. Among total 103 anti-HCV positive patients, the majority was chronic liver disease, liver cirrhosis, and hepatoma. The positivity of HBs Ag in anti-HCV positive patients was 4.4% and the anti-HBc was 49.5%. The mean ALT level was 69.3 U/L and the abnormal high level was found in 57.3% in anti-HCV positive patients.

On the basis of the results above, anti-HCV test is very useful for the diagnosis and management in not only chronic liver disease such as hepatocellular carcinoma and cirrhosis, but also chronic hepatitis diagnosed as B-hepatitis.

### 서 론

비A, 비B형 간염은 수혈후 발생한 감염의 90% 이상을 차지하며 특히 혈우병, 습관성 혈관내 약물투여자 및 혈액투석군과 같은 고위험군에서 발생빈도가 높으나 산발적으로 발생하는 간염의 50% 정도는 수혈과 관계없이도 발병하고 있다<sup>1-4)</sup>. C형 간염 바이러스에 의한 간염은 만성간질환이나 간경변과 같은 중증간질환으로 진행되는 경우가 많으며 간암환자에서는 65~75%, 간경변증환자에서

는 55.6%에서 C형 간염 항체 양성을 나타내므로 간암과 간경변증의 병리기전에 C형 간염 바이러스가 중요한자로 작용한다고 보고하고 있어<sup>5)6)</sup> C형 간염의 진단과 관리가 중요하다<sup>3)7-11)</sup>.

1989년 미국 Chiron사의 Choo 및 Kuo등<sup>12)</sup>은 비A, 비B형 간염 바이러스 유전자를 cloning하는데 성공하여 이를 C형 간염 바이러스로 명명하였고 유전자 재조합을 이용하여 363개의 바이러스 아미노산을 포함한 polypeptide(C100-3)를 합성하고 이를 C형 간염 항체 검사에 이용하게 되었다. 제 1

## 결 과

세대 C형 간염 항체 검사는 C-100에 대한 항체를 효소면역검사법에 의하여 측정하는 방법을 쓰고 있으나 C형 간염 바이러스에 감염한 후 항체 발현까지는 평균 22주의 잠복기가 있어 급성기의 진단이 어려운점 등이 문제점으로 지적되었다<sup>13)</sup>. 이에 대해 C형 간염 바이러스 유전자의 비구조단백인 C-100, 33 C와 구조단백질 core 항원에 대한 항체를 검출하는 효소면역검사법(enzyme immunoassay; EIA)에 의한 제 2세대 C형 간염 항체검사의 출현으로 조기 진단이 가능하게 되었다. 최근에는 분자생물학의 발전으로 polymerase chain reaction(PCR)으로 환자의 혈청에서 C형 간염 바이러스 RNA를 검출할 수 있게 되었다<sup>14)</sup>.

국내에서도 공혈자, 간질환자, 고위험군 환자군들에서의 C형 간염 항체에 대한 다수의 보고들이 있으며, C형 간염 항체 검사는 1991년 5월 이래로 공혈자 선별을 위해 통상으로 시행하고 있다<sup>10)11)15-17)</sup>.

본 연구의 목적은 C형 간염 항체 양성 간질환자들을 분류하고, 각진단에 따른 성별, 연령별 분포 및 ALT치, B형 간염 바이러스 공존 여부 등을 검토해서 간질환에서의 C형 간염 바이러스의 중요성을 밝히고자 함에 있다.

### 연구대상 및 방법

1992년 1월부터 12월까지 본원 임상병리과에 C형 간염 항체검사가 의뢰된 2,641예중 양성을 나타낸 경우는 120예 였으며, 그 중 환자의 병력조사가 가능했던 103예에서 각환자들의 연령 및 성별분류, 임상진단, 혈청 ALT치와 방사면역분석법으로 시행한 HBsAg(AUSRIA 11-125, Abbott Co., USA), Anti-HBs(AUSAB, Abbott Co., USA), Anti-HBc(CORAB, Abbott Co., USA)결과 등을 조사 분석하였다. C형 간염 항체검사는 Abbott HCV EIA, 2세대(Abbott Diagnostic Division, USA)였으며, cut-off치 이상의 흡광도를 나타낸 검체를 반복검사하여 양성 이 나왔을 때 양성으로 판정하였다. 자료의 통계 처리는 Chi-square방법을 사용하여, 유의수준 0.05이하로 검증하였다.

### 1. 전체대상군에서의 C형 간염 항체 양성율

C형 간염 항체검사를 시행했던 총 2641명중 양성자는 120명으로서 4.5%이었으며, 건강검진을 위해 내원했던 환자 1041명중 18명(1.7%)에서 양성을 보였다.

### 2. C형 간염 항체 양성환자들의 임상진단적 분류

C형 간염 항체 양성환자들중 병력적 검토가 가능했던 103명의 임상진단적 분류는 간장질환자가 40명(48.5%)이었고 기타 다른 질환으로 내원했던 환자들에서 우연히 발견한예가 40명(38.8%)가 관찰되었으며 이들중 14명(35%)에서 혈청 ALT치의 증가를 보였다(Table 1).

### 3. 각종 간질환에서의 연령, 성별 구분 및 혈청학적 소견

급성간염의 평균연령이 34세 인데 비해 만성간염, 간경화증은 평균연령이 증가되어 간암은 66.8세로 유의한 차이를 보였고( $P<0.01$ ), 성별은 유의한 차이가 없었으며, 혈청 ALT치는 전체 평균이  $69.3 \pm 67.05$  U/L이었고, 40U/L 이상을 비정상치로 하였을 때 55명(57.3%)에서 ALT증가를 보였다.

HBsAg은 간암, 간경화, 만성간염에서 각각 1예씩 있었고 양성율은 간암에서 가장 높았으나 전체검

Table 1. Clinical diagnosis of hepatitis C virus antibody positive patients

Clinical diagnosis	No.(%)
Chronic hepatitis	16(15.5%)
Acute hepatitis	8( 7.8%)
Liver cirrhosis	10( 9.7%)
Hepatoma	6( 5.8%)
Alcoholic liver disease	2( 1.9%)
Fatty liver	8( 7.8%)
Halth care	13(12.6%)
Others*	40(38.8%)
Total	103(99.9%)

\*Diabetes mellitus, Pregnancy, Fracture, Gastroenteritis, etc

Table 2. Mean age, sex & serologic findings in hepatitis C virus antibody positive liver disease

Dx(No.)	Age(yr)	M/F	ALT(U/L)	HBsAg+(%)	Anti-HBc+(%)
Hepatoma(6)	66.8	5/1	122.5±109.93	1(16.7)	4(66.7)
Liver cirrhosis(10)	64.5	7/3	53.5±36.45	1(10)	8(80)
Chronic hepatitis(16)	52	6/10	108.1±102.34	1(6.3)	5(31.2)
Acute hepatitis(8)	34	3/5	110.5±78.85	0	4(50)
Alcoholic liver dis.(2)	50	2/0	151±39	0	2(100)
Fatty liver(8)	49	3/5	77.5±50.40	0	2(25)

Table 3. Pattern of hepatitis B viral markers in hepatitis C positive patients.

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	No.(%)
-	-	-	18(19.8%)
-	-	NT*	13(14.3%)
-	+	NT	6(6.6%)
-	+	+	26(28.6%)
-	-	+	16(17.6%)
-	+	-	8(8.8%)
+	-	+	3(3.3%)
+	-	-	1(1.1%)

\*NT: Not tested

사건수가 적어 그차가 유의하지 않았다. Anti-HBc와의 공존율은 알콜성간염에서 가장 높았으나 검체수가 적어 의의가 적었으며, 간경화증과 간암에서 50% 이상을 보였다(Table 2).

#### 4. C형 간염 항체 양성 환자에서의 B형 간염 바이러스 표식자소견

91명의 C형 간염 항체 양성 간질환자중 HBsAg양성은 4명(4.4%)이었고, anti-HBc 양성은 45명(49.5%)이었다. B형 간염 바이러스의 표식자 양성인 경우는 19.8%이었다(Table 3).

## 고 찰

Choo등에 의해 1989년 RNA 바이러스인 C형 간염 바이러스 발견 이후로 recombinant viral protein의 혈청학적 진단이 C형간염 진단에 사용되어 왔다<sup>12)14)18)</sup>. C형 간염 바이러스는 수혈후 간염의 대부분을 차지하지만, 그 원인으로서 10%만이 혈액성분에 노출되었으며, 40%는 혈관내 약물투여, 10%는 성접촉에 의한 감염이고, 나머지 40%는 질병을 일으킬만한 분명한 위험요인이 없었다고 하였다<sup>19)</sup>.

건강한 공혈자에서 실시한 C형 간염 항체 양성율은 미국, 및 유럽등지에서 모두 비슷한 빈도를 보여 0.13~1%로 보고하고 있으며<sup>7-9)18)20)</sup> 우리나라에서도 공혈자에서 C형 항체 양성율을 0.93%로 보고하고 있고<sup>15)</sup>, 건강검진을 위해 내원한 환자중 1.7%가 양성이라고 보고하였다<sup>21)</sup>. 본연구에서 건강검진을 위해 내원했던 환자들을 대상으로 C형 간염 항체 양성율은 1.7%이며, 간장질환자를 포함시켰을 경우는 4.5% 양성율을 보였다.

C형 간염의 제 1세대 검사는 C100-3 단백을 항원으로하여 만들었으며 비교적 늦게 검출되고, 위양성과 위음성이 보고 되고 있다. 뒤이어 개발된 제 2세대 효소면역검사는 C형 간염 바이러스 유전자중 비구조단백인 C100-3, 33C 와 구조단백인 core 항원에 대한 항체를 검출하기 위해 개발되었고 제 1세대 검사보다 예민도가 증가된 검사이다<sup>22)23)</sup>.

만성간염과 C형 간염 항체 양성율에 관한 보고는 우리나라의 경우 정등<sup>16)</sup>은 만성간염에서 47.4%, 간경변증에서 41.2%, 지방간 및 알콜성간염에서 33.3%로 보고하고 있고 구미지역의 보고도 38~74%로 높은 양성율을 나타내고 있다<sup>24)</sup>. 본 연구에서는 C형간염 항체 양성자중 간질환이 약 반정도를 차지하였고 이에는 급만성간염, 간경화, 간암, 알콜성간질환, 지방간 등이 있었다. 간 질환자중 각 질환별로 보면, 최 등<sup>17)</sup>에 의하면 원발성 간암환자에서 17.7%(11/62)로 가장 높은 양성율을 보였고 이는 이 등<sup>11)</sup>의 12.2%와는 비슷하였으나, Sbolli 등<sup>25)</sup>의 60.8%, Vargas 등<sup>26)</sup>의 54%, Colombo 등<sup>5)</sup>의 65.1%에 비하면 낮은 것이었다.

C형 간염 바이러스 항체와 B형 간염 바이러스의 표지자들과의 관계를 보면 HBsAg양성 간암 및 만성간질환환자들에서 C형 간염 항체 양성율은 2배나 높다고 하였다<sup>27)</sup>. 본연구에서 C형 간염 항체 양성자에서 HBsAg과의 공존은 간암, 간경화, 만

성간염 각각에서 1예씩이기 때문에 확실하게 말할 수는 없지만 우리나라와 같이 B형 간염이 많은 곳에서는 더욱 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. C형 간염 항체와 anti-HBc사이의 관계는 간암보다 만성간장질환에서 유의하게 우세하다고 하였고<sup>27)</sup>, 최 등<sup>17)</sup>에 의하면 C형 간염 항체 양성중 anti-HBc양성은 80.9%, ALT치가 증가된 환자는 73.8%이었다. B형 간염의 과거력을 암시하는 HBc항체가 양성인 간암환자에서 C형간염항체 양성율이 높은 것으로 보아 C형 간염 바이러스가 B형 간염 바이러스와 중복감염을 일으킬 때 간암으로의 진행이 더 빠른 속도로 이루어질 가능성<sup>28)29)</sup>에 대해서도 앞으로 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. 본 연구에서는 C형 간염 항체 양성환자에서 HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc중 모두 음성인 경우는 19.8% 정도, HBsAg 양성은 4.4%, Anti-HBc양성은 49.5% 정도였다.

Columbano 등<sup>30)</sup>에 의하면 바이러스 감염은 간세포의 복제, 괴사과정에 있어서 간세포암 형성의 부가적인 요소가 될 수 있다고 하였으며, Farinati 등<sup>27)</sup>은 C형간염 바이러스감염은 알코홀이나 B형 간염바이러스 같은 요인들과 공동발암원 역할을 한다고 하였다.

C형 간염 항체 양성율은 연령 증가에 따라 증가되고 있으며, C형 간염 항체 양성 간암은 연령이 증가할 수록 예후가 나쁘다고 한다<sup>27)</sup>. 본 연구에서도 급성간염에서 만성간염, 간경변, 간암으로 갈수록 유의하게 연령이 높아지는 것을 관찰할 수 있었다.

여러 문헌고찰과 본 연구를 종합해 볼 때 C형 간염 항체 검사는 수혈 후 발생하는 간염 뿐만 아니라 간암, 간경변증, 만성간질환 등의 원인으로 매우 중요하며, B형 간염이 증명된 만성간질환에서도 C형 간염의 가능성을 염두에 두어야 한다.

## 결 론

1992년 1월부터 12월까지 본원 임상병리과에 C형 간염 항체 검사가 의뢰되었던 검체를 대상으로 2세대 효소면역검사법(Abbott Co. USA)을 이용하여 C형 간염 항체 검사를 시행하였고 이 중 양성결과를 보이는 환자들의 병력지를 검토하여 간장질환 환

자의 진단적 분류, 연령 및 성별분류, ALT치, HBsAg/anti-HBc공존율등을 조사하였다.

C형 간염 항체 검사를 시행했던 총 2641명중 C형 간염 항체 양성은 120명으로 4.5%이었으며, 건강검진자에서는 1.7%에서 양성을 보였다. C형 간염 항체 양성자 103명중 50명(48.5%)이 간장질환자였고 기타 다른질환으로 내원후 우연히 발견된 경우도 38.8%나 되었다. C형 간염 항체 양성 환자중 HBsAg 양성은 4.4%이었고 anti-HBc 양성은 49.5%이었다. C형 간염 항체 양성자 96명의 혈청 ALT치의 평균은 69.3 U/L이었고 40U/L 이상의 비정상치가 57.3% 이었다. HBsAg 공존은 간암, 간경화증, 만성간염 각각에서 1명씩이었고, anti-HBc 양성은 알콜성간염, 간경화, 간암의 순서로 감소되었다.

이상으로 혈청의 C형 간염 항체~검사는 간암, 간경변증, 만성간질환 등의 진단에 매우 중요하며, B형 간염이 증명된 만성간질환자에서도 C형 간염 검사를 시행해야 할 것이다.

## References

- 1) Dienstag JL : *Non-A, non-B hepatitis, 1. Recognition, epidemiology, and clinical features. Gastroenterology* 1983 : 85 : 439-62
- 2) Esteban JI, Esteban R, Viladoiminu L, et al : *Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet* 1989 : 2 : 294-6
- 3) Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood LA : *Sporadic non-A, non-B hepatitis : Frequency and epidemiology in an urban U.S. population. J Infect Dis* 1982 : 145 : 886-93
- 4) Davis LG, Balart LA, Schiff ER, et al : *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. N Engl J Med* 1989 : 321 : 1501-6
- 5) Colombo M, Kyo G, Choo QL, et al : *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. 1989 : 2 : 1006-8*
- 6) Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al : *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet* 1989 : 2 : 1004-6
- 7) Janot C, Courouse AM : *Antibodies to hepatitis C*

- virus in French blood donors. Lancet* 1982 : 2 : 796-7
- 8) Sirchia G, Bellobuono A, Giovanetti A, Marconi M : *Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. Lancet* 1989 : 2 : 797
  - 9) Contreras M, Barbara JJ : *Screening for hepatitis C virus antibody. Lancet* 1989 : 2 : 505
  - 10) 지현숙 · 김미나 · 민원기 · 배직현 : 각종 간질환 및 고위험군에 있어서 C형 간염항체 양성률에 관한 연구. *대한수혈학회지* 1990 : 1 : 13-9
  - 11) 이정녀 · 황은주 · 조종래 등 : 건강공혈자와 B형 및 비A 비B형 급성 간염 및 만성 간질환 환자에 있어서 혈청 간염 C형 바이러스 항체에 관한 연구. *대한임상병리학회지* 1991 : 11 : 207-14
  - 12) Choo Q-L, 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* 1989 : 244 : 359-62
  - 13) Alter HJ, Purcell RH, Shin JW, et al : *Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med* 1989 : 321 : 1494-500
  - 14) Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K : *Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems : First generation and second generation enzyme-linked assay, second-generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase reaction analysis. Hepatology* 1982 : 16 : 300-5
  - 15) 김상인 · 한규섭 · 박명희 · 오영철 · 김기홍 : 한국인 공혈자에서의 C형 간염항체 양성율. *대한수혈학회지* 1990 : 1 : 1-5
  - 16) 정규원 · 신희식 · 정환국 · 신호균 · 박충기 · 유재영 : 한국인 수혈후 간염과 만성간질환에서의 C형 간염바이러스 감염동태(제 1 보). *대한내과학회잡지* 1990 : 38 : 750-3
  - 17) 최성만 · 강정아 · 송경은 · 서장수 · 이원길 · 김재식 : 간질환과 C형 간염 바이러스 항체. *대한임상병리학회지* 1991 : 11 : 643-54
  - 18) Kuo G, Choo QL, Alter HJ et al : *An assay for circulating antibodies to a major etiology virus of human non-A, non-B hepatitis. Science* 1989 : 21 : 362-4
  - 19) Alter H : *The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of NANB hepatitis. J Gastro Hepatol* 1990 : (suppl 1) : 78-94
  - 20) Polesky H, Hanson MR : *Transfusion-associated hepatitis C virus (non-A, non-B) infection. Arch Path Lab Med* 1989 ; 113 : 232-5
  - 21) Kim YS, Pai CH, Chi HS, Kim DW, Min YI, Ahn YO : *Prevalence of hepatitis C virus antibody among Korean Adults. J Korean Med Sci* 1992 : 7 : 333-6
  - 22) Di Maggio A, Annicchiarico R, De Siasti M, et al : *Confirmation of high prevalence of hepatitis C antibodies in hemodialysis patients by second generation immunoblot assay. Nephron* 1992 : 61 : 347-9
  - 23) 김현숙 · 김현옥 · 권오현 : C형간염 항체 검출용 EIA 진단 시약의 비교. *대한임상병리학회지* 1991 : 11 : 667-74
  - 24) Weiland O, Schvarcz R : *Hepatitis C : Virology, epidemiology, clinical course, and treatment, Scand J Gastroenterol* 1992 : 27 : 337-42
  - 25) Sbolli G, Zanetti AR, Tanzi E, et al : *Serum antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. J Med Virol* 1990 : 30 : 230-2
  - 26) Vargas V, Castells L, Esteban JI : *High frequency of antibodies to the hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma. Ann Int Med* 1990 : 112 : 232-3
  - 27) Farinati F, Fagioli S, Maria ND et al : *Anti-HCV positive hepatocellular carcinoma in cirrhosis : Prevalence, risk factors and clinical features, J Hepatology* 1992 : 14 : 183-7
  - 28) Stevens CE, Talor PE, Pindycck J, et al : *Epidemiology of hepatitis C virus. JAMA* 1990 : 263 : 499-53
  - 29) Di Bisceglie AM, Alter HJ, Kuo G, Houghton M, Hoofnagle J : *Detection of antibodies to hepatitis C virus in patients with various chronic liver disease. Hepatology* 1989 : 10 : 581
  - 30) Columbano A, Rajalakshmi S, Sarma DSR : *Requirement of cell proliferation for the initiation of liver carcinogenesis as assayed by three different procedures. Cancer Res* 1981 : 41 : 2079-83