



KR9800527

KAERI/RR-1780/97

간암 환자에서 HBV와 HCV동시감염시 상호작용 연구

연구기관
원자력병원

韓國原子力研究所

29 - 41



제 출 문

한국원자력연구소장 귀하

본 보고서를 "간암 환자에서 HBV와 HCV의 동시 감염시 상호작용 연구" 과제의
보고서로 제출합니다.

1998 . 1 . 24 .

연구기관명 : 원자력병원
연구책임자 : 이 동 순
연구원 : 이 동 순
감수위원 : 진 수 일
 홍 석 일

요 약 문

I. 제목

간암 환자에서 HBV와 HCV의 동시 감염시 상호작용 연구

II. 연구개발의 목적 및 필요성

한국과 같은 B형간염바이러스의 유행지역에서는 HBV와 HCV의 동시감염이 많을 것이라 추측되는데 한 개체내에서 HBV와 HCV 두 바이러스가 동시감염되면 세포내에서 상호 어떤 영향을 미치는지에 관해서는 분자생물학적 측면에서 아직 보고된 바 없다. 본 연구에서는 동시감염된 환자에서의 두 바이러스의 상호작용을 분석하고자 하였다. 한편, 현재까지 밝혀진 간염 바이러스는 간염바이러스 A, B, C, D, E, G형으로, 간암과 관련되어 만성간염을 일으키는 것은 B형과 C형 간염바이러스이다. 본 연구에서는 한국인 간암 환자의 B형및 C형바이러스 표지자를 분석하여 그 연관성을 관찰하였다.

III. 연구개발의 내용 및 범위

1991년 1월부터 1994년 12월까지 원자력병원을 내원한 681명의 간세포암 환자, HBsAg 음성인 동시에 HCV PCR 양성을 보인 간암환자 16명과 만성 간염 환자 11명, HBsAg 음성인 동시에 HCV PCR 음성을 보인 간암환자 15명과 만성 간염환자 30명을 대상으로 Anti-HCV Ab test, HCV RT-PCR, HBV PCR을 시행하였다.

IV. 연구개발결과

총 616명의 간암환자의 간염바이러스 혈청표지자 분석 결과, 한국에서는 71.6%가 HBV 감염, 6.3%가 HCV 감염, 1.5%가 HBV와 HCV의 동시감염을 보여 일본의 간암 환자의 바이러스 표지자 분포와는 정반대의 양상을 보였다. 효소면역법 (enzyme-immunoassay)으로는 HBsAg 음성이고 PCR로 HCV 바이러스혈증이 증명된

간암및 만성 간염 환자에서 HBV PCR을 시행한 결과 이들의 35% 내지 60%에서 HBV 바이러스혈증을 증명할수 있었다. 이에 비하여 HCV 바이러스 혈증이 없었던 간암및 만성간염환자에서는 각각 26.6%와 3.4%의 낮은 HBV PCR 양성율을 보였다.

V. 연구개발결과의 활용계획

한국과 같은 HBV 유행지역에서는 바이러스가 연관된 간질환 환자의 경우, HBsAg 음성인 경우라 할지라도 C형간염바이러스 항체가 양성이면 적은 수의 B형간염바이러스가 동시에 존재할 수 있으므로 반드시 HBV PCR을 시행하여 B형간염바이러스 감염 여부를 밝혀야 하겠다.

S U M M A R Y

(영 문 요 약 문)

I. Project Title

HCV and HBV coexist in HBsAg-negative patients with HCV viremia: Possibility of coinfection in these patients must be considered in HBV high endemic area.

II. Objective and Importance of the Project

Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most common cancers and is highly associated with HBV infection in Korea. It has been suggested that HCV core protein may impair the polymerase activity of HBV in vitro, potentially lowering HBV titre in coinfecting patients. The Aim of this study was to confirm the coexistence of HBV viremia in HCV infected patients with HCC who have apparent HBsAg seronegativity.

III. Scope and Contents of the Project

The serological profiles of HBV and HCV in 616 patients with HCC were analysed and coinfection rate of HBV and HCV investigated. Sera were obtained from 16 patients who were both anti-HCV and HCV RNA positive but HbsAg negative, and tested for HBV by PCR. As a control group, sera were obtained from 15 patients with HCC and 30 non-A and non-B chronic hepatitis patients without HCC; both were anti-HCV, HCV-RNA, and HBsAg negative and tested for HBV PCR. Of 616 patients with HCC, 450(73.1%) had current HBV infection, 48(7.8%) had anti-HCV antibodies, and nine(1.5%) had viral markers of both HCV and HBV by serological profiles. Of 27 the patients with HCV viremia and HBsAg seronegativity, 14 (51.9%) showed HBV viremia by PCR. In contrast, of the 75 patients in the control group who were both HCV PCR negative and HBsAg negative, five(11.1%) showed HBV viremia by PCR.

IV. Results and Proposal for Applications

The PCR for HBV revealed coexistent HBV viremia in HCV viremia patients, despite HBsAg negativity by EIA. In HBV-endemic areas, the possibility of coinfection of HBV in HBsAg-negative patients with HCV viremia should be considered and molecular analysis for HBV-DNA performed.

CONTENTS

(영 문 목 차)

1. Chapter 1. Introduction
2. Chapter 2. Materials and Methods
3. Chapter 3. Results
4. Chapter 4. Discussion
5. Chapter 5. Conclusion
6. Chapter 6. References

목 차

제 1 장 서 론	7
제 2 장 국내외 기술개발 현황	8
제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과	10
제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도	18
제 5 장 연구개발결과의 활용계획	19
제 6 장 참고문헌	20

제 1 장 서 론

간암은 가장 흔히 발생하는 암종의 하나로 한국에서 인구 10만명당 34.1명(남자), 11.7(여자)의 사망율을 보이고 있다. 35세-65세 사이의 간암 발생율은 남자가 10만명당 67.9명, 여자가 19.4명으로 이 수치는 세계 1 위라 할수 있다. 이렇게 우리나라의 간암 발생율이 높은 이유중의 하나가 간염바이러스의 높은 유병율을 들수 있다. 현재는 산부인과에서 태어나는 신생아에게는 거의 예방접종을 권하고 있으므로 앞으로 더욱 양성율은 줄어들 것이다. 즉 한국도 몇십년 후면 HCV에 의한 간암이 가장 우세하게 될것으로 보인다. 한국과 같은 B형간염바이러스 유행지역에서는 HBV와 HCV의 동시감염이 많을 것이라 추측되는데 한 개체내에서 HBV와 HCV 두 바이러스가 동시 감염되면 세포내에서 상호 어떤 영향을 미치는지에 관해서는 분자생물학적 측면에서 아직 보고된 바 없다. 단지 체외 실험에서는 C형간염바이러스 core 단백질이 B형간염 바이러스의 중합효소 활성을 억제한다는 보고가 있으나 생체내에서 이러한 현상이 실제 일어나는지에 대한 보고는 아직 없으므로, 동시감염된 환자에서의 두 바이러스의 상호작용을 분석하고자 한다

한편, 현재까지 밝혀진 간염 바이러스는 간염바이러스 A, B, C, D, E, G형으로, 간암과 관련되어 만성간염을 일으키는 것은 B형과 C형 간염바이러스이다. 본 연구에서는 한국인 간암 환자의 B형및 C형바이러스 표지자를 분석하여 그 비율을 관찰하였다.

제 2 장 국내외 기술 개발 현황

B형간염바이러스와 C형간염바이러스는 급·만성 간염의 가장 흔한 원인이며 간세포암을 유발하는 위험인자로 알려져 있다. 대부분의 악성종양에서는 세포의 악성형질전환시에 일어나는 분자생물학적 현상들이 밝혀져 있지만, 간세포암에 대해서는 정확한 기전이 밝혀져 있지 않고 다만 만성적인 바이러스 감염이 간세포의 형질전환을 유발한다고 알려져 있을 뿐이다. 우리나라는 B형간염과 간세포암의 호발지역이다. 특정 암의 발생이 지역적으로 또는 인종에 따라 큰 차이를 보인다는 사실은 그 발생 원인에 대한 의학적 연구에서 성과를 기대할 수 있는 장점이 있다고 할 수 있다. 많은 연구자들이 B형간염표면항원의 만성 보유 상태가 간세포암의 발생에 위험인자로 작용한다고 보고하였고 (Trichopoulos 등, 1987), 최근에는 C형간염바이러스역시 간세포암을 유발하는 주요 인자로 고려되고 있다 (Gilliam 등, 1984). 또한 B형간염바이러스와 C형간염바이러스가 함께 감염된 환자에서 간질환의 정도가 더욱 심하며 (Kaklamani 등, 1991; Sheen 등, 1992) 간세포암의 발생빈도가 훨씬 높다는 보고도 있다 (Alberti 등, 1995).

B형간염바이러스와 C형간염바이러스가 인체 내에서 상호 어떤 생물학적 영향을 미치며 어떤 분자생물학적 과정을 거쳐 간세포의 악성 변형을 일으키는지에 대해 확실하게 밝혀진 바는 없지만, 서로 다른 증식 과정을 거치고 서로 다른 기전에 의해 간세포를 손상시키는 것은 분명하다. 체외 실험에서는 C형간염바이러스 capsid 단백질이 B형간염바이러스의 중합효소를 억제한다는 것이 밝혀져 있고 (Shih 등, 1993 & 1995), 체내에서 C형간염바이러스가 B형간염바이러스 증식을 방해하여 혈청내에서 B형간염바이러스 항원을 제거한다는 연구도 있다 (Liaw, 1995). 반면 B형간염바이러스가 증식하면서 간세포 내에서 내인성 인터페론과 기타 항바이러스성 물질을 생성하여 C형간염바이러스를 억제한다는 주장도 있다 (Alberti 등, 1995). 그러나 Liaw의 연구에 의하면 이들 바이러스가 체내에서 상호 억제를 하지만 B형간염바이러스가 C형간염바이러스를 억제하는 효과는 미약하다고 한다 (Liaw, 1995). 그렇다면 B형 및 C형간염바이러스를 동시에 가지는 환자의 경우에 B형간염바이러스의 혈중 수치가 감소하여 일상적인 효소면역법으로는 표면항원의 존재를 규명하지 못하며 보다 민감도가 우수한 검사를 시행해야 하는 경우가 생길 수 있을 것이다.

신해림등의 보고에 의하면 한국에서 HBV에 감염된 환자의 경우 간암에 걸릴 비교 위험도는 59.2 (95% Confidence Interval:26.9-130.6), HCV의 경우는 16.6 (95% CI: 5.4-90.6%)라 한다. 혈청학적인 검사 결과만으로 HCV와 HBV의 동시 감염을 보인 경우는 간암 환자의 1.5%내지 4.0%를 차지하였는데 이는 일본의 동시 감염율보다 좀 높은 수치이다. 간세포내에서 HBV와 HCV, 이 두가지 바이러스가 간암 발생과정에서 synergistic 하계, 혹은 antagonistic하계, 혹은 independent하계 작용할른지는 아직 정확히 밝혀진 바 없다. Kaklmani등과 Chung등은 HBV와 HCV가 간암 발생과정에서 confounding effect를 나타낸다고 보고하였고, Tsai등은 이 두 바이러스가 독립적으로 작용한다고 주장하였다. 그러나 생체 외에서는 HCV의 core portein이 HBV의 DNA polymerase를 억제하여, HBV의 증식을 억제한다고 보고되었다.

본 연구에서는 C형간염바이러스에 의해 B형간염바이러스의 측정치가 낮아짐을 확인하고, C형간염바이러스항체가 양성이면 B형간염표면항원 음성이라 할지라도 민감도가 우수한 분자생물학적 검사가 필요함을 확인하고자 하였다.

제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

제 1 절 연구내용 및 방법

1. 연구 대상

가. 1991년 1월부터 1994년 12월까지 원자력병원을 내원한 681명의 간세포암 환자를 대상으로 하였다. 이들은 모두 B형간염바이러스와 C형간염바이러스에 대한 혈청학적 검사로 B형간염표면항원 (HBsAg)과 C형간염바이러스항체 (anti-HCV), C형간염바이러스 RNA (HCV RNA) 등의 검사를 시행받은 환자들이었다. 간세포암 환자 중 490명은 조직학적으로 확진된 경우였고, 191명은 복부초음파와 혈청 α -fetoprotein치로 진단된 경우였다. 전체 평균 연령은 52세였다. 이들을 HBsAg 단독 양성인 환자군과 anti-HCV 단독 양성인 환자군 및 동시감염군으로 분류하여 각각의 평균 연령 및 혈청 alanine aminotransferase (ALT) 수치를 비교하였다.

나. 1986년부터 1994년까지 혈액원을 통해 헌혈한 공혈자 전원의 간염 바이러스 혈청 표지자를 분석하였다.

다. 681명의 간세포암 환자 중 HBsAg 음성이면서 HCV RNA 양성인 16명과 만성간염 환자 11명을 대상으로 HBV PCR을 시행하였다. 대조군으로서 anti-HCV와 HCV PCR 음성이면서 HBsAg 음성인 15명의 간암환자와 30명의 만성간염 환자에서도 HBV PCR을 시행하였다.

2. 연구방법

가. Anti-HCV Ab test: 3rd generation anti-HCV Ab (Abbott, U.S.A.)

5-1-5, C33c, C22c 항원 등이 포함된 2세대 혹은 3세대 EIA 시약 (HCV EIA 2nd or 3rd generation diagnostic kit, Abbott laboratories, Chicago, IL, USA)으로 검사하였다.

나. HCV RT-PCR:

C형간염바이러스 RNA 추출은 Okamoto 등 (Okamoto 등, 1990)의 방법으로 하였고, M-MLV reverse transcriptase (Gibco BRL Life Technologies Inc., Grand Island, NY, USA)와 시발체 300A로 역전사시켰다 <Table 2>. 역전사 산물의 1/3을 취하여 AmpliTaq polymerase (Perkin Elmer Cetus, USA)와 시발체 80S 및 300A로 PCR 시행하였다. 오염 방지를 위해 매 세번째 검체는 음성 대조로 하였고 이중 하나라도 양성 나오면 그 결과는 폐기하였다. PCR은 Thermal Cycler 480 (Perkin Elmer Cetus, USA)을 이용하여 94℃ 1분, 58℃ 1분, 72℃ 1분의 조건을 40회 시행하였다. PCR 산물 50 µl 중에서 10 µl를 취하여 전기영동으로 241 bp의 band를 확인하였다

다. HBV PCR with Southern Blot Hybridization

혈청 100 µl를 proteinase K 처리한 후 pheno/chloroform으로 DNA를 추출하였다. 에탄올로 침전시킨 후 Taq polymerase (Perkin Elmer Cetus, USA)와 시발체 BSI-1 및 BSI-2로 PCR하였다 <Table 1>. PCR 반응은 Thermal Cycler 9600 (Perkin Elmer Cetus, USA)을 사용하여 92℃ 15초, 58℃ 20초, 72℃ 15초의 조건으로 40회 시행하였다. PCR 산물 50 µl 중 6 µl를 취하여 전기영동으로 297 bp의 band를 확인하였고, 나머지 44 µl는 nylon membrane에 블롯팅하였다. 블롯팅한 membrane은 T-ATP를 이용한 kination법으로 표지한 BSPB 표지자로 hybridize시켜 방사선감광으로 확인하였다.

Table 1. Primers and probe used in hepatitis B virus PCR and Southern blot hybridization.

Primer	Polarity	Nucleotide position	Sequence 5' to 3'
BSI-1	sense	196 - 216	ACCTCCAATCACTCACCAACC
BSI-2	antisense	493 - 474	AGGATGATGGGATGGGAATA
BSPB	probe	252 - 272	GTGTCTGCGGCGTTTTATCAT

라. ELISA test for HBsAg, HBcAb, anti-HBs Ab (Abbott, U.S.A.)

혈청 HBsAg 검사는 Abbott사의 IMx (AUSAB, Abbott laboratories, Chicago, IL, USA) 기기를 이용하여 microparticle enzyme-immunoassay (MEIA)법으로 검사하였다.

마. 간기능 검사

간에 특이적인 효소로서 alanine aminotransferase (ALT)를 측정하였는데, ISP 1000 (American Monitoring, Indianapolis, Indiana, USA) 기기를 사용하여 37℃ 효소법으로 검사하였다.

제 2 절 연구 결과

1. 연구 결과

가. 총 616명의 간암환자의 간염바이러스 혈청표지자 분석 결과, 한국에서는 71.6%가 HBV 감염, 6.3%가 HCV 감염, 1.5%가 HBV와 HCV의 동시감염을 보여 일본의 간암환자의 바이러스 표지자 분포와 정반대의 양상을 보였다 (Table 2 참조).

나. HCV와 연관된 간암환자의 평균 연령은 63세, HBV와 연관된 간암환자는 평균 51세로 HCV의 경우 약 10년 정도 고령에서 간암이 발생하는 것을 관찰할수 있었다. (Table 3 참조).

다. 효소면역법 (enzyme-immunoassay: EIA)로는 HBsAg 음성이고 PCR로 HCV viremia가 증명된 간암및 만성 간염 환자에서 HBV PCR을 시행한 결과 이들의 35% 내지 60%에서 HBV viremia를 증명할수 있었다 (Table 4 참조). 이에 비하여 HCV viremia가 없었던 간암및 만성간염환자에서는 각각 26.6%와 3.4%의 낮은 HBV PCR 양성율을 보였다. EIA는 혈액 1 ml당 10^7 에서 10^9 개의 바이러스가 있어야 HBsAg 양성으로 잡아내는데 이들 HCV viremia를 가진 환자들에서는 발견될 만큼 많은 숫자가 아닌 low titer의 HBV viremia가 공존하고 있었음을 밝혔다. 이는 HCV viremia를 가진 환자에서는 HBV의 증식이 억제되어 PCR 방법으로만 발견될수 있을 정도로 바이러스 숫자가 감소된다는 것을 시사한다. 즉 생체내에서도 HCV가 HBV의 증식을 억제한다는 것을 입증할 수 있었다.

Table 2. Prevalence of HCV & HBV infection in HCC patients in various countries*

Viral markers/ Area	Japan n=205	China n=110	German n=81	Egypt n=70	Africa n=128	Spain n=70	8 nations [†] n=1930	Korea [†] n=616
HBV infection [§]	11.2%	71.9%	26.0%	21.4%	50.0%	17.0%	27.8%	71.6%
HCV infection [¶]	83.4%	3.6%	25.0%	30.0%	14.8%	61.4%	47.0%	6.3%
Coinfection [¶]	1.0%	13.6%	3.0%	40.0%	5.5%	0.0%	9.0%	1.5%
Rest	4.4%	10.9%	46.0%	8.6%	29.6%	21.6%	16.0%	20.6%

[†] 8 nations: Japan, Italy, Southern Africa, Spain, Taiwan, Thailand, U.S.A

[§] Hepatitis B surface antigen only

[¶] By enzyme immunoassay

[¶] HCV & HBV coinfection

Table 3. Mean age and serum alanine aminotransferase level of hepatocellular carcinoma patients according to hepatitis viral status.

Status of viral infection	No. of patients	Mean Age (Years)	ALT levels* (Mean \pm SD)
HCC with HBV infection only	490	51 [§]	58.3 \pm 55.9
HCC with HCV infection only	43	63	61.8 \pm 59.8
HCC with HCV & HBV coinfection	13	62	90.7 \pm 82.3
HCC without HBV or HCV infection	135	55	44.8 \pm 44.6 [†]
Total	681		

* Reference range of ALT is 0–30 IU/L.

§ Mean age of HCC patients with only HBV infection is significantly lower than those of HCV infection and coinfection patients ($P < 0.05$, by ANOVA test).

† Mean serum ALT level of HCC patients without HBV and HCV is significantly lower than other groups ($P < 0.05$, by ANOVA test).

Table 4. Result of HBV PCR patients according to anti-HCV status in patients with HCC and non-HCC (chronic liver disease) who were HBsAg negative by EIA.

HBV PCR	HCV RNA (+)		HCV RNA (-)	
	HCC (n=16)	Non-HCC (n=11)	HCC (n=15)	Non-HCC (n=30)
+	6 (37.5%)	8 (72.7%)	4 (26.6%)	1 (3.4%)
-	10	3	11	29

제 4 장 연구개발목표 달성도 및 대외기여도

간암의 발생 원인으로서는 알코올, 간염 바이러스, 선천성 간질환등 여러 가지로 제시되고 있다. 현재 한국인의 간암의 가장 주요한 원인을 차지하고 있는 B형 및 C형 간염바이러스의 간암과의 연관성을 분석하여 간암의 예방및 향후 방향을 제시할수 있는 결과를 얻었다. 현재까지 국내 및 외국에서도 C형간염바이러스가 B형간염바이러스의 증식을 억제한다는 임상증거가 없었는데 생체에서도 실제 그러한 현상이 일어난다는 것을 처음으로 입증하였으며, 이 결과를 기초로 B형간염바이러스 및 C형간염바이러스의 바이러스 정량을 실시하여 더욱 명확하게 숫자상으로 근거를 제시할수 있을 것이다.

제 5 장 연구개발결과의 활용계획

제 1 절 기대 성과

1. 한국과 같은 B형간염바이러스 유행지역에서는 HCV 바이러스 혈증을 가진 바이러스성 간염환자에서 HBsAg 음성이더라도 반드시 HBV PCR을 시행하여 확인하여야 한다. 바이러스가 연관된 간질환 환자의 경우, HBsAg 음성인 경우라 할지라도 C형간염바이러스 항체가 양성이면 적은 수의 B형간염바이러스가 동시에 존재할 수 있으므로 반드시 HBV PCR을 시행하여 B형간염바이러스 감염 여부를 밝혀야 하겠다.

2. HCV의 간암 발생기전에서의 역할을 밝히는 과정에서 masked HBV infection의 role에 대한 연구도 함께 이루어져 실질적인 B형간염바이러스 감염의 유병율및 그 역할이 밝혀져야 한다.

3. 우리나라처럼 HBV의 유병율이 높은 곳에서는 역학적인 측면에서 HBV와 HCV의 동시 감염이 효소면역법 결과를 기준으로 판정한 것보다 훨씬 더 높을 것으로 추정된다.

4. 앞으로 한국인에서 간암 발생을 줄이기 위해서는 C형간염바이러스 예방에 주력해야 할것으로 예측된다. 우리나라는 간암 환자의 70% 내지 80%가 HBV 양성이고 약 10% 내지 15% 정도가 anti-HCV 항체 양성을 보이고 있다. 한국에서 간암 환자중 HCV와 연관된 간암 환자의 비율은 보고자마다 현저히 달라 8% 에서부터 27%라는 보고까지 너무 커다란 차이를 보이고 있다. 이는 C형간염을 진단하기 위해 사용한 anti-HCV 항체 진단 시약 종류에 따른 차이, 진단 시약의 세대에 따른 차이, 환자가 거주하는 지방에 따른 차이등으로 인한 것이라 추측할수 있겠다. 반면에 일본은 HCV와 연관된 간암이 전체 간암의 70%를 차지하고 HBV와 연관된 간암은 10% 정도로 우리나라와는 정반대의 분포 양상을 보이고 있다. 간암과 연관된 감염 바이러스 분포는 앞으로 한국이 일본과 비슷한 양상을 보일 것이다.

제 6 장 참고 문헌

Alberti A, Pontisso P, Chemello L, Fattovich G, Benvegna L, Belussi F, De-Mitri MS (1995). The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 22(1 suppl):38-41.

Chen DS, Kuo GC, Sung JL, Lai MY, Sheu JC, Chen PJ, Yang PM, Hsu HM, Chang MH, Chen CJ, Hahn LC, Choo QL, Wang TH, Houghton M (1990). Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease The Taiwan experience. *J Infect Dis* 162:817-22.

Gilliam J, Geisinger JR, Richter JE (1984). Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A non-B post-transfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 101:794-5.

Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatziyannis S (1991). Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 265(15):1974-6.

Liaw YF (1995). Role fo hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 22(4 Pt 1):1101-8.

Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H, Hamada T (1994). Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 19:871-5.

Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, Hagiwara H, Kato M, Yamamoto K, Eguchi H, Fusamoto H, Masuzawa M, Kamada T (1994). Hepatitis C virus antibody and hepatitis C virus replication in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 21:509-14.

Ohkawa K, Hayashi N, Yuki N, Masuzawa M, Kato M, Yamamoto K, Hosotsubo H, Deguchi M, Katayama K, Kasahara A (1995). Long term follow up of hepatitis B virus and hepatitis C virus replicative levels in chronic hepatitis patients coinfecting with both viruses. *J Med Virol* 46(3):258-64.

Okamoto H, Okada S, Suguyama Y, Tanaka T, Yoshizawa H, Tsuda F, Miyakawa M (1990). 5' terminal sequence of the hepatitis C virus genome. *Jpn J Exp Med* 60:167-77.

Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G (1993). Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 105:1529-33.

Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, Pao CC (1992). Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Inf Dis* 165:831-4.

Shih CM, Chen CM, Chen SY, Lee YH (1995). Modulation of the trans-suppression activity of hepatitis C virus core protein by phosphorylation. *J Virol* 69:1160-71.

Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen SY, Lee YH (1993). Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol* 67:5823-32.

Shin HR, Lee CU, Ahn YO (1992). Case-control studies on hepatocellular carcinoma among Koreans in Seoul and Pusan; In: Kim CY and Shigematsu T (Ed), Comparative Features of Liver Cancer between Korea and Japan, Epidemiology, Pathology, and Etiology. *Proceedings of the Korea-Japan Liver Cancer Symposium, Seoul* 36-44.

Shiratori Y, Shina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, Teratani T, Tohgo G, Toda N, Ohashi M, Ogura K, Niwa Y, Kawabe T, Omata M (1995). Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 22:1027-33.

Trichopoulos D, Day N, Kaklamani E (1987). Hepatitis B virus, tobacco smoking, and ethanol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 39:45-9.

Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH (1996). Independent and additive effect modification of hepatitis C and B viruses infection on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol* 24(3):271-6.

Yuki N, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Katayama K, Fusamoto H, Kamada T (1992). Hepatitis B virus markers and antibodies to hepatitis C virus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Scien* 37:65-72.

서 지 정 보 양 식

수행기관 보고서번호	위탁기관 보고서 번호	표준보고서 번호	INIS 주제코드
KAERI/RR-1780/97			
제목 / 부제	간암 환자에서 HBV와 HCV의 동시감염시 상호작용 연구		
연구책임자 및 부서명	이 동 순 (임상병리과)		
연구자 및 부서명	이 동 순 (임상병리과)		
발행지	서울	발행 기관	서울 원자력 연구소
페이지		도 표	유(0), 무()
참고사항	97년도 기본연구 과제		
비밀여부	공개(O), 대외비(), ___급 비밀	보고서 종류	연구 보고서
연구위탁기관	과학 기술처	계약 번호	없음
초록(300단어 내외)	<p>한국과 같이 B형간염바이러스의 유병율이 높은 지역에서는 HBV와 HCV의 동시감염이 많을 것이라 추측되는데 한 개체내에서 HBV와 HCV 두 바이러스가 동시감염되면 세포내에서 상호 어떤 영향을 미치는지에 관해서는 분자생물학적 측면에서 아직 보고된 바 없다. 본 연구에서는 동시감염된 환자에서의 두 바이러스의 상호작용을 분석하고, 한국인 간암 환자의 B형및 C형바이러스 표지자를 분석하여 그 연관성을 관찰하였다. 연구대상은 1991년 1월부터 1994년 12월까지 원자력병원을 내원한 681명의 간세포암 환자, HBsAg 음성인 동시에 HCV PCR 양성을 보인 간암환자 16명과 만성간염 환자 11명, HBsAg 음성인 동시에 HCV PCR 음성을 보인 간암환자 15명과 만성간염환자 30명을 대상으로 Anti-HCV Ab test, HCV RT-PCR, HBV PCR을 시행하였다. 총 616명의 간암환자의 간염바이러스 혈청표지자 분석 결과, 한국에서는 71.6%가 HBV 감염, 6.3%가 HCV 감염, 1.5%가 HBV와 HCV의 동시감염을 보여 일본의 간암환자의 바이러스 표지자 분포와 정반대의 양상을 보였다. 효소면역법 (enzyme-immunoassay: EIA)로는 HBsAg 음성이고 PCR로 HCV viremia가 증명된 간암및 만성 간염 환자에서 HBV PCR을 시행한 결과 이들의 35% 내지 60%에서 HBV viremia를 증명할수 있었다 (Table 3 참조). 이에 비하여 HCV viremia가 없었던 간암및 만성간염환자에서는 각각 26.6%와 3.4%의 낮은 HBV PCR 양성율을 보였다.</p> <p>한국과 같은 HBV endemic area에서는 바이러스가 연관된 간질환 환자의 경우, HBsAg 음성인 경우라 할지라도 C형간염바이러스 항체가 양성이면 적은 수의 B형간염바이러스가 동시에 존재할 수 있으므로 반드시 HBV PCR을 시행하여 B형간염바이러스 감염 여부를 밝혀야 하겠다.</p>		
주제명 키워드 (10단어 내외)	C형간염바이러스, B형간염바이러스, 동시감염, 분자생물학적진단		