

만성 C형 간염에서 B형 간염 바이러스의 잠재감염: 단순 방관자 아니면 어떤 역할?

인제대학교 일산백병원 내과

이 준 성

Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C: Innocent Bystander or Not?

June Sung Lee

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

Occult hepatitis B virus (HBV) infection is defined as the presence of HBV DNA in the liver (with or without detectable HBV DNA in serum) for individuals testing HBV surface antigen negative. Until recently, the clinical implication of occult HBV infection was unclear. Several studies suggest a high prevalence of occult HBV infection among patients with chronic liver disease. Occult HBV infection is a complex entity comprising many conditions and situations that may be widely different from the biological point of view and clinical consequences. Data regarding natural course and therapy in chronic hepatitis C patients with occult HBV are limited and based on small case numbers. These considerations imply the need for a critical re-evaluation of this field to define better strategies to diagnose and treat this infection. (Korean J Med 2012;83:728-730)

Keywords: Hepatitis C, chronic; Hepatitis B virus; Occult infection

B형 간염바이러스(HBV)의 잠재감염은 HBsAg 음성인 환자에서 혈액 HBV DNA 검출 유무와 상관 없이 간 조직에서 HBV DNA가 검출되는 경우로 정의된다[1]. 이때 혈액에서 HBV DNA가 검출되는 경우, 200 IU/mL 이하로 검출되는 경우에만 잠재감염으로 정의하고 그 이상 혈액에서 검출되는 경우는 잠재감염이 아닌 HBsAg의 변종 바이러스 감염에 의한 것으로 생각한다[1]. HBV 잠재감염은 혈청 검사 결과에 따라서 anti-HBc와 anti-HBs이 모두 음성인 경우 혹은 anti-HBc가 양성인 경우로 분류되는데, 후자인 경우 HBV DNA 정량

검사치가 높은 경향을 보인다[2].

HBV 잠재감염의 임상적 중요성은 첫째, 장기 공여 혹은 수혈 등에 의해 HBV 전염 가능성, 둘째, 어떤 원인에 의해 HBV 증식이 강력하게 억제 된 잠재 감염 상태에서 면역 억제제 사용, 항암 치료 등으로 HBV가 재활성화되어 환자에게 치명적인 감염이 될 수 있다는 점, 셋째, 비록 적은 바이러스이지만 오랜 시간 간 조직 내에 존재하면서 염증 등을 일으켜 간경변증, 혹은 간세포암의 원인이 될 수 있다는 점, 그리고 마지막으로 만성 C형 간염 감염 등의 기전에 지니고

Correspondence to June Sung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsanpaik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea
Tel: +82-31-910-7823, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: jsleemd@paik.ac.kr

Copyright © 2012 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있는 만성적인 간질환에 부가적인 역할을 할 수 있다는 점이다. 이번 호에서 Byun 등[3]의 연구자들은 단일 기관에서 만성 C형 간염으로 치료 받은 68명 환자들과 건강 검진자 71명에서 nested PCR을 이용하여 HBV 잠재 감염의 빈도 및 임상상, 그리고 HBV 잠재 감염이 만성 C형 간염의 치료에 미치는 영향을 분석, 발표하였다. 연구 결과에 의하면 만성 C형 간염 환자 중 22.1%에서 nested PCR법으로 혈청 혹은 간 조직 내에서 HBV DNA가 검출되었고 대조군에서도 12.7%에서 검출되어 통계학적 차이가 없었다. 또한 HBV 잠재 감염 유무에 따른 만성 C형 간염의 임상상에 아무런 차이가 없었으며 지속 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)을 포함하는 치료 효과에도 HBV 잠재 감염이 영향을 주지 않았다고 발표하였다.

본 연구를 통해 몇 가지 임상적으로 중요한 점을 생각해 볼 수 있다. 즉, 1) HBV 잠재 감염의 정확한 유병률이 어떻게 되고 이를 조사하기 위한 필요 조건으로 HBV 잠재 감염 진단 방법은 어떤 것이 사용되어야 하는가? 2) 만성 C형 간염의 자연 경과에서 HBV 잠재 감염이 향후 간경변증 혹은 간세포암 발생에 어떤 영향을 줄 수 있는가? 3) 만성 C형 간염의 치료에 HBV 잠재 감염이 어떤 영향을 주는가? 4) 마지막으로 그렇다면 만성 C형 간염 환자, 특히 항바이러스 치료를 계획한 환자에서 HBV 잠재 감염 유무를 보기 위해 반드시 HBV DNA 검사를 시행하여야 하는가 하는 점이다.

HBV 잠재 감염의 유병률은 그 지역사회의 HBV 감염 유병률에 의해서 결정된다. 우리나라는 만성 B형 간염의 유병률이 높기 때문에 HBV 잠재 감염의 유병률 또한 높을 것으로 쉽게 예측할 수 있지만 현재까지의 연구결과들은 상이한 결과들을 보고하고 있다. 이는 HBV 잠재 감염 진단법, 사용한 검체의 차이 때문으로 생각된다. HBV 잠재 감염의 진단을 위해선 HBV DNA의 검출이 필수적이고 가장 예민하게 HBV DNA를 검출할 수 있는 nested PCR법 혹은 10 copies/mL 이하까지 검출할 수 있는 “real time” PCR이 권장되고 있다[1]. 실제로 예민한 검사 방법을 사용할수록, 혈청보다는 간 조직을 이용할수록, PCR 검사에 이용되는 혈청의 양이 많을수록 HBV 잠재 감염 진단 비율은 높다[1,2]. 따라서 검사 방법, 검체 종류, 검체 양에 따라서 HBV 잠재 감염의 빈도는 연구마다 많은 차이를 보일 수밖에 없다. 본 연구에서는 가장 예민하게 HBV DNA를 검출할 수 있는 nest PCR법으로, 간조직 혹은 1 cc 이상의 혈액을 이용해 검사함으로써 만성 C형 간

염 환자의 22%, 특히 정상 건강 검진자의 12.7%라는 높은 빈도에서 HBV 잠재 감염을 진단하였는데, 비록 단일 기관 연구, 높은 위양성을 보이는 nest PCR 방법에서 음성 대조군을 명확하게 제시하지 못한 점 등의 한계가 있지만 Byun 등[3]의 연구 결과는 시사하는 바는 크다고 생각된다. 향후 공중 보건학적인 차원에서라도 정확한 잠재 감염의 유병률을 조사하는 것은 필요하다고 생각한다.

만성 C형 간염에 HBV 잠재 감염이 된 경우 그렇지 않은 경우에 비해서 간 내 염증 및 섬유화가 심하게 진행되었다는 연구 결과들이 있지만 상반된 연구결과들도 많다[4-6]. 본 연구에서도 두 환자군에서 임상적, 조직학적, 생화학적 차이를 보여주지 못하였다. 그런데 본 연구를 포함한 이들 연구들의 문제점은 모두 cross-sectional 연구 결과들이라는 점이다. 따라서 HBV 잠재 감염이 만성 C형 간염의 경과 중 간 내 염증과 그 결과에 의한 섬유화 진행에 미치는 영향에 대한 전향적인 연구가 없는 현재로서는 만성 C형 간염의 자연 경과에 HBV 잠재 감염이 어떤 영향을 주는지에 대해선 결론을 내릴 수 없다. 역학 연구결과들에 의하면 HBV와 중복 감염된 실제로 HBV 감염이 완치된 경우에도, 중복 감염된 만성 C형 간염 환자들에서 간세포암 발생이 높다고 알려져 있다[2]. 간세포암이 발생한 만성 C형 간염 환자의 종양 및 종양 주변에서 HBV DNA와 단백질이 높게 검출되고, 나아가 HBsAg이 음성이면서 간세포암이 발생한 만성 C형 간염 환자의 50% 이상에서 HBV DNA가 혈청에서 검출되었다는 결과도 있다[2]. HBV는 그 자체로서 여러 분자 생물학적인 기전에 의해 간세포암을 발생시킬 수 있다는 것은 이미 잘 알려져 있어 흡연 다음으로 명백한 발암인자이다. 그렇다면 HBV 잠재 감염 환자의 낮은 농도 HBV DNA가 실제 이들 만성 C형 간염 환자들에서 간세포암 발생에 주도적 역할을 하는지 아니면 단지 동반된 간질환의 중증도 및 간경변증에 의해서 상기 역학적 결과가 나온 것 인지에 대해선 더 많은 연구가 요구된다.

만성 C형 간염의 항바이러스 치료 효과에 HBV 잠재 감염이 어떤 영향을 미치는지에 대해서도 여러 결과들이 보고되었지만 일반적으로 만성 C형 간염 치료 효과에는 큰 영향을 주지 않는 결과들이 많다[3-8]. 이번 호에 발표된 결과를 포함해 이들 연구들을 간략히 표 1에 정리하였다. 이들 연구들의 문제점은 소수의 환자들을 대상으로 하였고 각 연구들마다 동반된 간질환 중증도 및 치료 방법의 차이가 있어서

Table 1. Summary of published data on treatment responses of chronic hepatitis C (CHC) patients with or without occult hepatitis B virus (HBV) infection

Author	No of CHC patients	No with occult HBV (%)	How to diagnoses	Treatment regimen	SVR for HCV (%)	
					CHC only	CHC with occult HBV
Byun et al. [3]	68	15 (22%)	Serum and liver tissue by nested PCR	Peg-IFN or IFN + ribavirin	66%	73.3%
Chen et al. [4]	126	6 (5%)	Serum by bDNA	Peg-IFN + ribavirin	66%	50%
Hasegawa et al. [5]	140	11 (8%)	Serum by real-time PCR	IFN	30%	36%
Khattab et al. [6]	53	4 (8%)	Serum by PCR	Peg-IFN or IFN + ribavirin	28%	0%
Fabris et al. [7]	51	15 (29%)	Liver tissue by PCR	IFN + ribavirin	53%	43%
Levast et al. [8]	113	5 (4%)	Liver tissue by real-time PCR	Peg-IFN + ribavirin	37.5%	43.2%

HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; PCR, polymerase chain reaction; SVR, sustained virological response.

결과 해석에 어려움이 있다. 그러나 최근 발표된 대규모 HBV/HCV 중복 감염 환자들을 대상으로 한 페길레이티드 인터페론과 리바비린 병합치료에서 HBV 중복 감염이 HCV의 치료효과에는 아무런 영향을 주지 못한 점[9], HBV 잠재 감염 환자에서는 매우 낮은 HBV DNA가 존재한다는 점, 그리고 변 등의 연구 결과에서 유추해 볼 때 HBV 잠재감염이 만성 C형 간염 항바이러스 치료 효과에는 영향을 주지 못함을 예측해 볼 수 있다. 따라서 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스 치료 전에 HBV DNA를 검사하는 것은 아직까지는 추천되고 있지 않다. 결론적으로 Byun 등[3]의 연구는 HBV 유병률이 높은 우리나라에서 HBV 잠재감염의 정확한 유병률 조사의 필요성을 제시하였고 나아가 만성 C형 간염을 포함한 만성 간질환 환자들에서 HBV 잠재 감염이 어떤 역할을 하는지에 대해서는 추가적인 연구의 필요성이 있음을 보여주었다고 생각한다.

중심 단어: 만성 C형 간염; B형 간염 바이러스; 잠재 감염

REFERENCES

1. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
2. Chu CJ, Lee SD. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C: an actor behind the scene or just a bystander? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:221-223.
3. Byun SS, Shin JW, Ko MK, et al. Clinical characteristics of occult HBV infection and impact on treatment response in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Med* 2012;83:731-739.
4. Chen LW, Chien RN, Yen CL, Chang JJ, Liu CJ, Lin CL. Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus dual infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:259-263.
5. Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y, et al. Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon-alpha therapy for patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2005;25:247-253.
6. Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, et al. Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. *J Clin Virol* 2005;33:150-157.
7. Fabris P, Brown D, Tositti G, et al. Occult hepatitis B virus infection does not affect liver histology or response to therapy with interferon alpha and ribavirin in intravenous drug users with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* 2004;29:160-166.
8. Levast M, Larrat S, Thelu MA, et al. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2010;82:747-754.
9. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.