

재생 불량성 빈혈 환자에서 B형 및 C형 간염 바이러스 감염에 대한 분석 평가

전남대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*, 미생물학교실**, 소아과학교실***

김남진 · 임우현* · 유상두 · 김명성 · 서순필* · 이현철** · 황태주*** · 김세중

서 론

재생불량성 빈혈은 적혈구·과립구·혈소판이 감소하는 혈액질환이며, 그 원인은 약물, 방사선 조사, 감염 등 다양하지만 과반수 이상에서는 원인을 알 수 없는 원발성이다¹⁾. 원인을 알 수 있는 재생불량성 빈혈의 병인 중 하나인 감염증은 바이러스에 의한 경우가 많고 이러한 바이러스 중에서 간염 바이러스가 대부분을 차지한다²⁾고 하는데 현재까지 보고^{3,4)}된 바로는 A형, B형, 혹은 C형 간염 바이러스(각각 HAV, HBV, 및 HCV로 약함)가 재생불량성 빈혈을 초래한다고 한다. 최근에는 감염 후에 발생한 재생불량성 빈혈 환자에서 알려져 있는 간염바이러스의 혈청학적 표지자가 발견되지 않아 비A, 비B, 비C(NANBNC로 약함)형 간염바이러스에 의해 빈혈이 초래된다는 보고⁵⁾도 있다. 이러한 간염 바이러스와 재생불량성 빈혈과의 연관성에 있어서 감염 발생후에 재생불량성 빈혈이 발생하는 데에는 의견의 일치를 보이고 있으나 원인이 되는 간염 바이러스의 규명에 대해서는 아직도 논란이 많다.

감염 후 발생하는 재생불량성 빈혈은 바이러스성 감염환자의 약 1%미만에서 발생하며 주로 사춘기 소년이나 젊은 남자에서 많다. 임상적으로 감염이 생긴 시점으로부터 수주에서 8개월 사이에 골수무형성을 볼 수 있고 대개 감염의 증상이 호전되면서 빈혈이 초래되며 이와 같은 빈혈은 예후가 불량한 경우가 많다⁶⁾. 재생불량성 빈혈은 특히 일본, 한국 등 동남아시아에서 서구 지역보다 발생빈도가 2-5배 정도 높다고 알려져 있다⁷⁻⁹⁾. B형 및 C형 간염의 유병율이 높은 우리나라에서는 이들 바

이러스에 노출될 가능성이 높으므로 재생불량성 빈혈의 발생이 많을 수 있을 것으로 추정할 수 있다. 그러나 HBV 및 HCV가 재생불량성 빈혈을 일으킨다는 국외보고^{4,6,7,10)}는 많으나 B형 및 C형 간염의 유병율이 높아 노출기회가 많은 우리나라에서는 HBV 및 HCV의 감염과 재생불량성 빈혈의 병인적 연관성에 관한 보고가 드문 실정이다. 또한 HBV와 HCV가 재생불량성 빈혈의 원인 바이러스인지 아니면 빈혈 때문에 수혈을 받아 생긴 감염인지 명확하지 않다.

이에 저자들은 1995년 1월부터 1996년 12월사이에 전남대학교병원에 내원하여 재생불량성 빈혈로 확진된 23명을 대상으로 한국인에 있어서 재생불량성 빈혈과 HBV와 HCV감염 사이의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 1996년 12월사이에 전남대학교병원에 내원하여, 임상적 및 말초혈액 소견상 적혈구·과립구·혈소판이 감소된 소견과 골수검사를 시행하여 지방세포 우위의 저형성 골수가 확인되어 재생불량성 빈혈로 확진된 23명을 대상으로 하였다. 전체 대상자중 남녀비는 1.3:1(남:13명, 여:10명)이었고 연령은 평균 15.2세(2-54세)이었다(Table 1).

2. 방 법

1) 혈청학적 검사

재생불량성 빈혈 환자를 대상으로 진단시에 정맥혈액 5mL를 무균적으로 채혈하여 실온에 30분간 방치하고 1500 x g로 10분간 원심분리하여 혈청을 검사할 때까지 -70℃에 냉동보관하였다. 분리된 혈청에서 HBsAg,

접 수 : 1998년 2월 2일
통 과 : 1998년 6월 23일

anti-HBs 및 anti-HCV는 IMx kit (Abbott Laboratories Inc., 미국)를 이용하여 MEIA (microparticle enzyme immunoassay)법으로 각각 측정하였다.

Table 1. Characteristics of Patients with Aplastic Anemia

Demography	Sex	M (13) : F (10)
	Age (Yrs)	15.2 (2-54)
CBC	WBC (x10 ³ /uL)	3.45 (0.7-4.7)
	*ANC (x10 ³ /uL)	0.869 (0.2-2.6)
	Hgb (mg/dL)	5.95 (3.4-10.9)
	PLT (x10 ³ /uL)	19.12 (2-56)
LFT	AST (U/L)	40 (12-77)
	ALT (U/L)	36.5 (5-132)

*ANC : absolute neutrophil count.

2) 단핵세포 분리

재생불량성 빈혈 환자에서 얻은 골수 3-5mL를 1,500 x g로 10분간 원심한 후 buffy coat를 분리하고, 남아있는 적혈구를 제거하기 위하여 3mL의 hemolysis buffer (NH₄Cl 150mM, KHCO₃ 10mM, EDTA 0.1mM)를 첨가하여 5분간 실온에서 방치한 후 MEM (minimum essential medium)용액으로 200 x g로 8분간 두 번 씻었다. MEM용액으로 골수 단핵세포 부유액을 2벌씩 만들어 -70°C에 보관하였다.

3) 혈청 및 골수 단핵세포내의 HBV DNA 와 HCV RNA의 검출

혈청 및 단핵세포로부터 HBV DNA의 추출은 Kaneko 등^{11, 12)}의 NaOH용해법에 따라 10 μL의 0.1N HCl를 첨가하여 중화시켰다. HCV RNA의 추출은 acid guanidium isothiocyanate (GITC)-phenol/chloroform법을 이용하였다. 즉 100 μL 혈청과 500 μL의 D용액 (4M guanidinium isothiocyanate, 25 mM sodium citrate [pH 7.0], 0.5% sarcosyl, 0.1 M β-mercaptoethanol)을 진탕하여 혼합하고 50 μL의 2M sodium acetate (pH 4)를 첨가한 후 phenol/chloroform으로 RNA를 추출하고 ethanol로 침전시켰다.

중합효소연쇄반응 (PCR)에 이용된 HBV primer는 pre-core 및 core gene영역의 염기배열을 구성하는 2쌍을 선택하였고 HCV primer는 5-noncoding gene 및 core gene영역의 염기배열을 구성하는 2쌍을 선택하여 바이오니아(주)에 의뢰하여 제작하였다 (Table 2).

HBV DNA 일차 증폭을 위해 혈청 DNA 추출액 5 μL와 PCR 반응액을 혼합하여 최종량을 50 μL로 하였다. HCV는 HCV cDNA합성을 위해 5 μL의 RNA 추출용액에 outer anti-sense primer 25 pmole을 넣고 90°C에서 2분간 가열한 후 4°C로 급속히 냉각시켜 10 unit의 ribonuclease inhibitor 및 200 unit의 Moloney murine leukemia virus (MMLV) 역전사 효소를 넣고 역전사 반응액을 혼합하여 최종농도가 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 0.01% triton X-100, 50 mM KCl, 50 mM MgCl₂,

Table 2. Summary of PCR Primers for HBV DNA and HCV RNA

Primer	bases	gene region	5'→3' sequence	bp
Outer set				
H sense	25mer	precore	TCTGOGACGCGGCGATTGAGA	566
B anti sense	25mer	core	TCTGOGACGCGGCGATTGAGA	
V Inner set				
sense	30mer	precore	GCTTTGGGGCATGGACATTGACCCGTATAA	270
anti-sense	30mer	core	CTGACTACTAATTCCTGGATGCTGGGTCT	
Outer set				
H sense	24mer	5'-NC	CACTCCCTGTGAGGAAGTACTGT	840
C anti-sense	24mer	core	CCCTGTTGCATAGTTCACGCCGTC	
V Inner set				
sense	30mer	5'-NC	ACTGCTAGCCGAGTAGTGTGGGT	270
anti-sense	30mer	core	AGGTTGCGACCGCTCGGAAGTCTT	

1 mM DTT, 0.5 mM dNTPs로 하였다. 최종량을 30 μ L로 만든 다음 42°C에서 30분간 반응시키고 95°C에서 5분간 가열하여 역전사반응을 종료시켰다.

HBV 및 HCV PCR 최종용액의 구성은 각각 10mM Tris-HCl (pH 8.3), 0.01% triton X-100, 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 200 μ M dNTPs, 0.5mM outer sense primer, 0.5mM outer anti-sense primer, 2.5 unit의 *Taq* DNA 중합효소이고 그 위에 50 μ L의 mineral oil을 가하여 반응액의 증발을 막았다. 일차 PCR은 DNA thermal cycler (Model 480, Perkin-Elmer Cetus, U.S.A.)를 이용하여 94°C에서 5분간 처리한 후 94°C에서 30초간 변성 (denaturation), 60°C에서 30초간 결합 (annealing), 72°C에서 30초간 확장 (extension)하는 일련의 과정을 35주기 반복한 후, 72°C에서 7분간 확장하였다. Nested PCR은 일차 증폭산물 1 μ L를 검체로, primer 중 outer primer 쌍을 inner primer 쌍으로 교체하여 상기한 일련의 과정을 반복 시행하였다. 이와 같은 과정은 모두 양성, 음성 대조혈청 및 시약 대조용액과 동시에 시행하였으며 오염방지를 위한 규칙을 철저히 준수하였다. 증폭된 HBV DNA 및 HCV RNA산물을 ethidium bromide가 함유된 1.2% agarose gel에서 전기영동하고 UV transilluminator (파장 302nm)와 폴라로이드 카메라로 DNA띠를 각각 확인하였다.

결 과

1. 혈청 HBV 및 HCV 표지자 검사

혈청 HBsAg이 양성인 경우는 전체 환자 23례중에서 1례 (4.3%)이었고, anti-HBs가 양성인 경우는 15례 (65.2%), anti-HCV가 양성인 경우는 2례 (8.7%)이었다. 또한 HBsAg이 양성인 1명에서는 anti-HCV도 동시에 양성이었다 (Table 3).

Table 3. The Seropositivity of HBsAg, anti-HBs and anti-HCV by EIA in 23 Cases of Aplastic Anemia

	+/-	positivity(%)
HBsAg	1/22	4.3
anti-HBs	15/8	65.2
anti-HCV	2/21	8.7

2. PCR을 이용한 혈청 HBV DNA와 HCV RNA의 검출조건

혈청에서 시행한 HCV-PCR은 전체 23례 중 3례에서 양성으로 13.0%의 양성율을 보였다. HCV-PCR이 양성인 3례중 2례에서는 anti-HCV가 양성이었다고 나머지 1례는 anti-HCV 음성이었다.

혈청에서 시행한 HBV-PCR 검사상 23례 중 1례에서만 양성으로 4.3%의 양성율을 보였고 HBV-PCR이 양성인 1례에서는 HCV-PCR도 동시에 양성이었다 (Table 4), (Fig. 1), (Fig. 2).

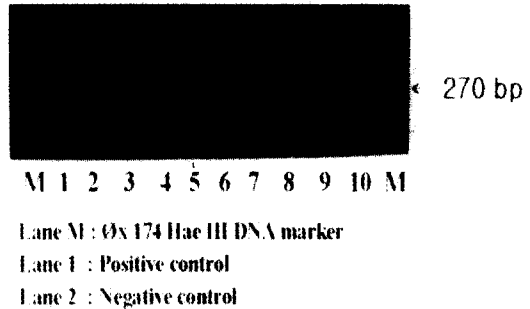


Fig. 1. Nested PCR for HBV in sera of patients with aplastic anemia.

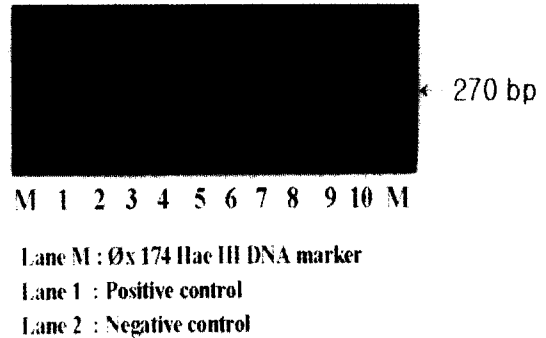


Fig. 2. Nested PCR for HBV in sera of patients with aplastic anemia.

3. PCR을 이용한 골수 단핵세포에서의 HBV와 HCV-PCR의 검출조건

전체 환자 23례의 골수 단핵세포에서 시행한 HBV 및 HCV-PCR은 모든 예에서 음성이었다 (Table 5).

Table 4. Positivity of HBV DNA and HCV RNA in Sera of 23 Cases with Aplastic Anemia

	HBsAg(+/-)	anti-HBs(+/-)	Anti-HCV(+/-)	Case(s)/Total (%)
HBV DNA (+)	1/0	0/1	0/0	1/23 (4.3)
HCV RNA (+)	1/2	1/2	2/1	3/23 (13.0)

Table 5. The Findings of Viral Markers and PCR of HBV and HCV in Sera and Bone Marrow in 3 Blood Products Transfused HCV Viremic Cases with Aplastic Anemia

Age/Sex	HBsAg	anti-HBs	anti-HCV	HBV Viremia	HCV Viremia	HBV-DNA in BM	HCV-RNA in BM	Blood Transfusion
7/F	-	+	+	No	Yes	No	No	13U
13/M	+	-	+	Yes	Yes	No	No	11U
13/M	-	-	-	No	Yes	No	No	15U

4. HBV 및 HCV-PCR양성인 환자에서 수혈 및 간염의 병력

HCV-PCR이 양성인 3례 모두에서 혈액제제 11-15U 정도를 수혈 받은 기왕력이 있었고 최근 1년 이내에 황달 등 급성간염을 의심할 수 있는 증상은 없었다 (Table 5).

고 안

간염 후 재생불량성 빈혈 (hepatitis-associated aplastic anemia)은 1955년 Lorenz¹³⁾이 처음으로 보고한 이후 많은 증례가 보고되고 있으며, 재생불량성 빈혈의 원인 중 간염에 의한 경우는 비교적 드물지 않게 접할 수 있다. 서구에서는 재생불량성 빈혈의 2-5%에서 간염이 동반되며^{14,15)} 극동 아시아에서는 약 4-10%에서 간염이 동반된다고 보고¹⁶⁾되어 있다. 대만에서 보고된 연구¹⁷⁾에 의하면 소아에서 발생한 재생불량성 빈혈의 약1/4에서는 원인이 증명되지 않지만 간염의 전형적인 증상이 선행되었다고 하며, 서구에 비해 동남아에서 간염 후 재생불량성 빈혈이 더 많이 보고¹⁴⁻¹⁶⁾되고 있으나, 급만성 간염의 유병율이 높은 우리나라에서는 간염 후 재생불량성 빈혈에 대한 보고¹⁸⁾가 매우 드물다.

간염 후에 초래되는 재생불량성 빈혈은 바이러스성 간염 환자의 약 1%미만에서 발생하며 주로 사춘기 소년이나 젊은 남자에서 발생된다고 한다^{6, 17, 21)}. 임상적으로 간염이 생긴 시점으로부터 수주에서 8개월 사이에 골수

무형성을 볼 수 있고 대개 간염의 증상이 호전되면서 빈혈이 초래되며 이와 같은 빈혈은 예후가 불량한 경우가 많다. Casciato 등¹⁹⁾ 및 Kindmark 등²⁰⁾은 급성 B형 간염을 앓고난 후에 재생불량성 빈혈이 발생한다고 보고한 바 있고, Zeldis 등⁸⁾은 급성간염을 앓고 나서 발생하는 중증 재생불량성 빈혈 환자의 대부분은 HAV 나 HBV의 혈청학적 표지자가 음성인 "non-A, non-B viral hepatitis (NANB)"와 관련이 있다고 하였다. Issaragrisil 등³⁾은 375명의 재생불량성 빈혈 환자를 대상으로 하여 관찰한 바 과거 A형 간염을 앓은 기왕력이 있는 경우에는 재생불량성 빈혈의 발생위험도가 약 3배이나, B형 및 C형 간염을 앓은 기왕력이 있는 경우에는 재생불량성 빈혈의 위험도가 높지 않다고 보고하였다. 또한 Gruber 등¹⁰⁾은 급성 C형 간염을 앓고난 후 중증 재생불량성 빈혈이 발생한 43세의 남자환자를 보고하면서 HCV와의 연관성에 대해 언급하였다. 이처럼 간염 바이러스에 감염된 후 간염 급성기에서 회복기에 접어들 때 재생불량성 빈혈이 발생할 수 있다는 것에는 서로 의견을 같이하고 있으나 간염바이러스가 재생불량성 빈혈의 원인이라는 점에 대해서는 이견이 많다. 바이러스성 간염의 유병율이 높은 우리나라에서는 재생불량성 빈혈 환자에 있어서 HBV 및 HCV의 감염 양태에 대한 보고가 매우 드물다. 이에 저자들은 최근에 진단된 23명의 재생불량성 빈혈 환자를 대상으로하여 혈청 및 골수 단핵세포에서의 HBV 및 HCV의 감염양태를 파악하고자 간접적으

로 그 감염 여부를 파악할 수 있는 바이러스 표지자의 양성율을 조사하였다.

간염 후 발생한 재생불량성 빈혈 환자의 혈청에서 시행한 HBV 표지자에 대한 보고를 종합해 보면 B형간염을 앓은 후 심한 재생불량성 빈혈을 동반한 증례^{4, 19)}가 보고되었고 또한 HBsAg의 역가가 높을 수록 심한 재생불량성 빈혈을 초래한다는 보고²⁰⁾도 있다. 재생불량성 빈혈 환자의 혈청에서 HBsAg 검사를 시행한 본 연구에서 23명 중 1명에서 양성으로 4.3%의 양성율을 보여 우리나라 정상인의 혈청 HBsAg의 양성율과 비슷하였으며, 또한 anti-HCV도 동시에 양성이었고 혈액내 HBV DNA도 양성이었다. 그러나 골수 단핵세포에서 시행한 PCR에서 HBV DNA가 음성이어서 HBV가 재생불량성 빈혈의 직접적원인이라고 할 수는 없었다.

간염 후 발생한 재생불량성 빈혈환자의 혈청에서 시행한 간염바이러스 표지자 검사를 토대로 감염 바이러스를 추정해 보면 NANB형 간염 바이러스가 대부분을 차지한다는 보고^{8, 21)}가 있다. 또한 Pol 등²²⁾은 종종 재생불량성 빈혈 환자 118명에서 anti-HCV 양성율이 약 10.2% (12명)이었다고 보고하면서 전체 환자 118명을 간염 후 재생불량성 빈혈 (19명)과 특발성 등 다른 원인의 빈혈 (99명)등으로 나누어 anti-HCV 양성율을 조사한 바 간염 후 재생불량성 빈혈에서는 15.8%, 다른 원인에 의한 빈혈에서는 9.1%로 서로 유사하여 병인이 HCV에 의한 것이라기 보다는 비A비B비C 간염바이러스나 또는 면역 장애로 HCV에 대한 anti-HCV생성의 장애일 것이라 주장하였다. 그러나 Hibbs 등⁵⁾은 HCV가 재생불량성 빈혈의 원인으로 작용할 가능성에 대한 근거로 HCV가 일시적인 골수억제 및 생체의 실험에서 조혈형성세포에 감염을 일으킬 수 있는 dengue와 같은 flavivirus에 속하며, 또한 구조적 유사점이 있음을 제시하였다. 본 연구에서 재생불량성 빈혈 환자에서 2세대 효소면역측정법(ELIA)를 이용한 anti-HCV의 양성율은 8.7% (2/23)로 다른 보고와 비슷하였다.

효소면역측정법(ELIA)에 의한 anti-HCV의 측정은 viremia에 대해 덜 예민한 검사이다. Bradley 등²³⁾의 보고에 의하면 EIA법에 의한 anti-HCV검사는 65%의 위음성율을 보이는데 이러한 anti-HCV측정의 맹점은 HCV에 감염된 후 anti-HCV가 형성되는데는 15-25주²⁴⁾가 필요하기 때문이라 하였다. 따라서 간염 후 재생불량성 빈혈은 감염을 앓은 후 15주이내에 발생하므로 HCV가

원인이 되더라도 anti-HCV는 음성을 보일수 있다는 점이다. 재생불량성 빈혈 환자에서 HCV viremia보다 anti-HCV가 낮은 양성율을 보이는 또 다른 이유는 바이러스 감염에 대한 면역학적인 결함으로 anti-HCV가 잘 형성되지 않는다는 점이다⁵⁾. Foon등²⁵⁾은 감염 후 재생불량성 빈혈환자에서는 B 및 T 림프구의 수적인 감소와 혈청의 면역 글로블린의 감소가 있으며 T세포 미토겐 반응 (T cell mitogen response)도 떨어져 있어서 HCV에 대한 면역반응도 결함이 있음을 보고하였다. 그래서 anti-HCV 양성율에 의한 HCV 감염의 추정은 실제보다 과소평가 (underestimation)될 수 있어 원인적 연관성을 판정하는데 주의를 요한다. 이러한 이유로 인하여 재생불량성 빈혈 환자에서 HCV가 원인적 연관성이 있는지 여부를 연구하는데에는 혈청학적 검사인 anti-HCV보다 viremia를 확인할 수 있는 HCV-PCR이 더 유용하다.

간염 후 발생한 재생불량성 빈혈 환자에서 PCR을 이용한 기존의 보고를 종합해 보면 Pol 등²⁶⁾은 간염 후 발생한 재생불량성 빈혈 환자 19명과 다른 원인에 의한 재생불량성 빈혈 환자 23명에서 HCV-PCR을 시행한 바 전자에서는 21.1% (4/19명)에서 HCV viremia가 발견되었고 후자에서는 26.1% (6/23명)로서 HCV 양성율이 서로 유사하여 면역장애로 인한 anti-HCV 생성장애 보다는 간염 후 재생불량성 빈혈은 비A비B비C형 간염바이러스에 의한 것이라 하였고 HCV viremia는 수혈에 의한 영향이라 하였다. 최근 골수에서 시행한 이들의 연구에서도 HCV가 발견되지 않아 이러한 결론을 뒷받침하였다. Hibbs 등²⁷⁾은 수혈의 기왕력이 없는 재생불량성 빈혈 환자와 수혈의 기왕력이 없는 일반인 사이의 HCV-PCR 양성율을 각각 5.3% (3/57)와 5.1% (2/39)로 두 군간의 차이가 없음을 보고하였다. 그리고 간염 후 재생불량성 빈혈환자에서는 HCV-PCR의 양성률이 35.7% (10/28)였는데, 이들은 수혈받은 양에 비례하여 HCV의 양성율이 높아 HCV는 재생불량성 빈혈의 원인이라기 보다는 빈혈 치료에 따른 수혈의 결과로 나타난 것으로 보고하였다. 또한 간염 후 재생불량성 빈혈 환자에서 혈액제제 100U이상 수혈 받은 경우에는 60%, 20U이상의 수혈을 받은 경우에는 58%에서 HCV-PCR 양성율을 보였으며, 20U이하의 수혈을 받은 경우에는 약 19%의 양성율을, 그리고 5U이하의 수혈을 받은 환자에서는 0%의 양성율을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서 시행한 HCV-PCR 검사상 혈청에서는 23명중 3명 (13.0%)에

서 양성을 보여 이들 보고와 유사하였으나 골수에서는 모두 음성이었으며, 또한 이들 모두 혈액제제를 10U 이상 수혈 받은 과거력이 있으나 최근 1년 이내에 황달이나 간기능 수치의 증가 및 급성 간염에 합당한 증상 등의 병력이 없었던 점을 감안할 때 본 연구대상에서 HCV viremia가 재생불량성 빈혈의 원인이라기 보다는 빈혈의 치료 즉 수혈로 인해 발생한 것으로 생각된다.

골수내 조혈세포에 HBV 및 HCV 바이러스가 감염되어 재생불량성 빈혈이 발생한다면 감염된 골수내 조혈모세포가 감염에 의해 손상을 받아서 일 것이다. 따라서 골수 단핵세포에서 HBV 및 HCV-PCR을 시행한 보고가 있다. 골수 단핵세포에서 시행한 PCR에 대한 보고^{3,5)}는 매우 드무나 이들에서는 골수 단핵세포에서 HCV를 발견할 수 없었다고 하였다. 본 연구에서도 골수 단핵세포에서 HBV-PCR과 HCV-PCR을 시행한 바 모든 예에서 HBV DNA와 HCV RNA가 검출되지 않았다.

재생불량성 빈혈 환자에서 HBV의 표지자인 HBsAg의 양성율이 우리나라 정상인의 양성율과 비슷하였다는 점, anti-HCV 양성율이 정상인의 양성율에 비하여 높긴 하나 모두 10U 이상의 수혈을 받은 기왕력이 있음을 고려할 때 이는 수혈에 의한 감염의 가능성이 높으며, 또한 HBV 및 HCV viremia가 증명된 경우에도 골수 단핵세포에서의 HBV 및 HCV 감염증거는 찾을 수 없었던 점을 감안할때 재생불량성 빈혈의 원인체로 HBV 및 HCV가 관여할 가능성은 낮을 것으로 생각된다. 본 연구가 적은 예에서 관찰되었으며, 또한 간염후성 재생불량성 빈혈과 비간염후성 재생불량성 빈혈과의 비교관찰이 없었음을 감안할 때 간염바이러스 감염과 재생불량성 빈혈의 원인적 상관관계에 대해서는 추후 보다 많은 예에서의 연구가 있어야 할 것이다.

요 약

목적 : 재생불량성 빈혈은 조혈기능이 저하된 혈액 질환이며, 그 원인은 다양하지만 원인을 알 수 없는 원발성인 경우가 대부분이다. 알려져 있는 원인으로는 약물, 방사선조사, 바이러스 또는 세균 감염등이 있으며 최근에는 B형 및 C형 간염바이러스 (각각 HBV와HCV로 약함)가 재생불량성 빈혈과 연관성이 있다는 연구들이 보고되고 있다. 우리나라를 비롯한 동남아는 서구지역에 비해 급만성 B형 및 C형 간염 뿐만아니라 재생불량성

빈혈의 발생빈도가 높아 이들의 인과관계에 관한 규명이 필요한 실정이나 국내보고는 아직까지 매우 드문 실정이다.

방법 : 이에 저자들은 1995년 1월부터 1996년 12월사이에 전남대학교병원에 내원하여 재생불량성 빈혈로 확진된 23명을 대상으로 하여 재생불량성 빈혈의 발병과 HBV 및 HCV감염 사이의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다. 재생불량성 빈혈로 진단시 분리된 혈청에서 B형 간염의 표지자인 HBsAg 및 anti-HBs와 C형 간염의 표지자인 anti-HCV를 각각 검사하였고, 혈청 및 골수 단핵세포에서 중합효소연쇄반응법 (PCR)을 이용하여 HBV DNA 및 HCV RNA 양성 여부를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1. 혈청 HBsAg이 양성인 경우는 전체 환자 23명 중 1명 (4.3%)이었고, anti-HCV가 양성인 경우는 2명 (8.7%)이었다. 또한 HBsAg이 양성인 1명에서는 anti-HCV도 동시에 양성이었다.

2. 혈청에서 시행한 HBV-PCR은 전체 23명중 1명에서 양성으로 양성율은 4.3%이었고, HCV-PCR은 전체 23명중 3명에서 양성으로 양성율은 13.0%이었다. 또한 혈청 HBV-PCR이 양성인 1명에서는 HCV-PCR이 동시에 양성이어서 HBV와 HCV의 중복감염을 시사해 주었다.

3. 전체 환자 23명의 골수 단핵세포에서 시행한 HBV 및 HCV-PCR은 모든 예에서 음성을 보였다.

4. HCV-PCR양성을 보인 3례 모두에서는 진단시까지 10-15U의 혈액을 수혈받은 기왕력이 있었으나 바이러스 감염의 임상적 증상은 없었다.

결론 : 비록 본 연구가 적은 예에서 관찰된 결과이지만 우리나라에서 재생불량성 빈혈환자의 HBV 표지자 양성율은 우리나라 정상인의 양성율과 비슷하였으며, HCV 표지자 양성율은 정상인의 양성율에 비하여 높았다. 재생불량성 빈혈환자에서 HCV 표지자의 양성율이 높은 것은 빈혈의 치료를 위한 수혈에 의한 것으로 사료되었다. HBV 및 HCV viremia가 증명된 경우에도 골수 단핵세포에서는 HBV DNA 및 HCV RNA가 검출되지 않아 재생불량성 빈혈의 원인체로 HBV 및 HCV가 관여할 가능성은 낮을 것으로 사료 되었다.

= Abstract =

The Evaluation for Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infection in Aplastic Anemia

Nam Jin Kim, M.D., Woo Hyun Lim*, M.D.
Sang Doo You, M.D., Myeong Seong Kim, M.D.
Soon Pal Suh*, M.D., Hyun Chul Lee**, M.D.
Tae Joo Hwang***, M.D., Sei Jong Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine, Clinical Pathology*, Microbiology**, Pediatrics***, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

Objective : Aplastic anemia is a rare but serious complication of viral hepatitis. Both aplastic anemia and viral hepatitis are more common in Korea than in the Western countries. It is necessary to study about the relationship between them.

Methods : Twenty-three patients with aplastic anemia visiting Chonnam University Hospital from 1995 to 1996 were studied for positivity of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) to investigate the association of hepatitis virus infection with aplastic anemia. The surface antigen of HBV (HBsAg) and anti-HCV in sera were tested by EIA(enzyme immunoassay), and the presence of HBV-DNA and HCV-RNA in both sera and bone marrow cells was examined by the polymerase chain reaction (PCR).

Results : The positivities of HBsAg and anti-HCV in 23 patients with aplastic anemia were 4.3% (1 patient) and 8.7% (2 patients), respectively. The positivity of HBsAg is similar to that of HBsAg in general population of Korea. The positivity of anti-HCV is higher than that of anti-HCV in general population of Korea. One patient had HBV DNA and 3 patients had HCV RNA in their sera. All of the 3 hepatitis C viremic patients received 11 to 15 units of blood products in the past. None of the patients showed the evidence of recent viral hepatitis infection. HBV DNA and HCV RNA were not detected by the PCR in bone marrow cells in any of the patients.

Conclusion : This study suggests that the HBV or HCV might not be a causative agent of aplastic anemia. The higher positivity of anti-HCV in the patients might be due to passive transmission of HCV after transfusion of blood products.

Key Words : aplastic anemia , HBV and HCV

REFERENCES

- 1) Camitta BM, Storb R, Thomas ED: *Aplastic anemia (first of two parts): Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med 306:645, 1982*
- 2) Camitta BM, Nathan DG, Forman EN, Parkman R, Rapoport JM, Orellana TD: *Posthepatic severe aplastic anemia - An indication for early bone marrow transplantation. Blood 43:473, 1974*
- 3) Issaragrisil S, Kaufman D, Thongput A, Chansung K, Thamprasit T, Piankijagum A, Anderson T, Shapiro S, Leaverton P, Young N: *Association of seropositivity for hepatitis viruses and aplastic anemia in Thailand. Hepatology 25:1255, 1997*
- 4) McSweeney PA, Carter JM, Green GJ, Romeril KR: *Fatal aplastic anemia associated with hepatitis B viral infection. Am J Med 85:255, 1988*
- 5) Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ, Feinstone SM, Kojima S, Bacigalupo A, Locasciulli A, Tzakis AG, Alter HJ, Young NS: *Aplastic anemia and viral hepatitis, non-A, non-B, non-C? JAMA 267:2051, 1992*
- 6) Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wrensch MR: *Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. Medicine (Baltimore) 54:139, 1975*
- 7) Whang KS: *A Clinical study of 309 cases in Japan Medical Research Foundation. Aplastic Anemia, p. 225 Tokyo, University of Tokyo Press. 1978*
- 8) Zeldis JB, Dienstag JL, Gale RP: *Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis, Am J Med 74:64, 1983*
- 9) Aoki K, Fujiki M, Shumiza H, Ohno Y: *Geographic & ethnic differences of aplastic anemia in humans. In Najean Y ed. Medullary Aplasia, p.79, New York, Masson, 1980*
- 10) Gruber A, Grillner L, Norder H, Magnus L, Bjorkholm M: *Severe aplastic anemia associated with seronegative community-acquired hepatitis C virus infection. Ann Haematol 66:157, 1993*
- 11) Kaneko S, Feinstone SM, Miller RH: *Rapid and sensitive method for the detection of serum hepatitis B virus using the polymerase chain reaction technique. J Clin Microbiol 27:1930, 1989*
- 12) Kaneko S, Miller RH, Feinstone SM, Unoura M, Kobayashi K, Hattori N, Purcell RH: *Detection of serum hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis using the polymerase chain reaction assay. Proc Natl Acad Sci USA 86:312, 1989*
- 13) Lorenz E, Quaiser K: *Panmyelopathic nach hepatitis epidemica. Wien Med Wchnschr 105:19, 1955*
- 14) Boettiger LE, Westerholm B: *Aplastic anemia III.*

- Aplastic anemia and infectious hepatitis. Acta Med Scand* 192:319, 1972
- 15) Mary JY, Baumelou E, Guiguet M: *Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. Blood* 75:1646, 1990
- 16) Young NS, Issaragrasil S, Chieh CW, Takaku F: *Aplastic anemia in the Orient. Br J Haematol* 62:1, 1986
- 17) Liang DC, Lin KH, Lin DT, Yang CP, Hung KL, Lin KS: *Post-hepatitis aplastic anemia in children in Taiwan, a hepatitis prevalent area. Br J Haematol* 74:487, 1990
- 18) 정용현, 서우식, 유재홍, 변상현 : 소아과 입원환자에 대한 통계적 고찰: 충남의대 잡지 22(2):277, 1995
- 19) Casciato DA, Klein CA, Kaplowitz N, Scott JL: *Aplastic anemia associated with type B viral hepatitis. Arch Intern Med* 138:1557, 1987
- 20) Kindmark CO, Sjolín J, Nordlinder H, Nystrom-Rosander C, Simonsson B, Sundstrom C, Magnus L: *Aplastic anemia in a case of hepatitis B with a high titer of hepatitis B antigen. Acta Med Scand* 215:89, 1984
- 21) Cargnel A, Vigano P, Davoli C, Morelli R, Perna MC, Mariscotti C: *Sporadic acute non-A non-B hepatitis complicated by aplastic anemia. Am J Gastroenterol* 78:245, 1983
- 22) Pol S, Driss F, Devergie A, Brechot C, Berthelot P, Gluckman E: *Is hepatitis C virus involved in hepatitis-associated aplastic anemia? Ann Int Med* 113:435, 1990
- 23) Bradley DW: *Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Br Med Bull* 46:442, 1990
- 24) Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G: *Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusions recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med* 321:1494, 1989
- 25) Foon KA, Mitsuyasu RT, Schroff RW, McIntyre RE, Champlin R, Gale RP: *Immunologic defects in young male patients with hepatitis-associated aplastic anemia. Ann Int Med* 100:657, 1984
- 26) Pol S, Thiers V, Driss F, Devergie A, Berthelot P, Brechot C, Gluckman E: *Lack of evidence for a role of HCV in hepatitis-associated aplastic anemia. Br J Haematol* 85:808, 1993
- 27) Hibbs JR, Issaragrasil S, Young NS: *High prevalence of hepatitis C viremia among aplastic anemia and controls from Thailand. Am J Trop Med Hyg* 46:564, 1992