

ORIGINAL ARTICLE

유전자 6형 만성C형간염 환자의 유병률과 위험인자 그리고 임상적 특징: 단일기관 경험

신승각, 박수용, 정영결¹, 김의주, 이현남, 이종준, 권오상, 최덕주, 김연수, 김주현

가천대학교 길병원 내과, 고려대학교 의과대학 안산병원 내과학교실¹

Prevalence, Risk Factors and Clinical Characteristics in Patients with Genotype 6 Chronic Hepatitis C: A Single Institute Experience

Seung Kak Shin, Soo Yong Park, Young Kul Jung¹, Eui Joo Kim, Heon Nam Lee, Jong Joon Lee, Oh Sang Kwon, Duck Joo Choi, Yun Soo Kim and Ju Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Department of Internal Medicine, Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan¹, Korea

Background/Aims: Hepatitis C genotypes 1 and 2 are widely distributed globally. In contrast, genotype 6 is found mainly in Southeast Asia, while genotype 6 is rare in Korea. This study aims to investigate the prevalence, risk factors and clinical characteristics of patients with genotype 6 chronic hepatitis C.

Methods: We retrospectively identified 133 HCV-infected patients who underwent HCV genotype analysis between January 2012 and December 2012, and analyzed the prevalence, risk factors and clinical characteristics of patients diagnosed with genotype 6 chronic hepatitis C.

Results: Among 133 patients, 53 patients (39.8%) were infected with genotype 1, 62 patients (46.6%) with genotype 2, 2 patients (1.5%) with genotype 3, 14 patients (10.5%) with genotype 6, and 2 patients (1.5%) with mixed genotypes (genotype 1 and 6). The risk factors associated with genotype 6 were acupuncture (n=4, 28.6%), intravenous drug use (n=3, 21.4%), tattoo (n=2, 14.3%), and transfusion (n=2, 14.3%). Of the 14 patients with genotype 6, 6 patients were treated with pegylated interferon and ribavirin. Five patients had reached the end of treatment. All patients reaching end of treatment for genotype 6 showed early virological response and sustained virological response.

Conclusions: The prevalence of genotype 6 is 10.5% and mixed infections of genotype 1 and 6 are 1.5% in patients with chronic hepatitis C. A major potential risk factor is intravenous drug use and the treatment response rate to pegylated interferon plus ribavirin is high in patients with genotype 6 chronic hepatitis C. Large scale multicenter studies are needed. (Korean J Gastroenterol 2015;65:105-111)

Key Words: Genotype 6; Hepatitis C; Prevalence; Risk factors; Treatment response

Received September 20, 2014. Revised November 21, 2014. Accepted November 24, 2014.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김주현, 405-760, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대학교 길병원 내과

Correspondence to: Ju Hyun Kim, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21, Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: jhkim@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 론

C형간염 바이러스(HCV)는 만성간염, 간경변증 및 간세포암 등을 유발하는 주요한 원인 중의 하나로 세계보건기구의 보고에 의하면 세계 인구의 약 3% 정도가 HCV에 감염된 것으로 보고되고 있다.¹ 국내의 경우 40세 이상 인구의 약 1-1.5%가 HCV에 감염된 것으로 추정하고 있다.²

HCV는 염기서열의 유사성에 따라 6개의 유전자형과 그에 따른 아형(subtype)이 알려져 있는데 이는 지역적으로 다양한 분포를 보인다. 전 세계적으로 1, 2, 3형이 광범위하게 흔하나, 북유럽과 북미는 유전자형 1a가 가장 흔하다고 알려져 있으며 우리나라를 포함한 극동아시아, 남유럽, 동유럽은 1b형이 흔하다고 알려져 있다.^{3,4} 또한 3형은 동남아시아에 흔하며 4형은 중동지역, 이집트, 중앙아프리카, 5형은 남아프리카에 흔한 것으로 알려져 있다. 특히 6형은 마카오, 태국, 베트남과 같은 동남아시아 및 홍콩, 중국에서 흔하다.⁵ 국내에서는 전체 인구를 대상으로 한 연구는 드물지만, 1b형이 약 50% 정도로 가장 흔하며 그 다음으로는 2a형이 약 38%로 분포하고 있으며 1a형, 2b형 순으로 나타나고 있다.² 최근 Seong 등⁶에 의해 9명의 유전자 6형 환자에 대한 임상적, 역학적 특징에 대한 보고가 있었으나 아직까지는 우리나라에서 1형, 2형에 비해 6형에 대한 연구는 거의 없는 실정이다.

C형간염 치료는 빠른 속도로 발전하고 있으며 바이러스의 증식에 필수적인 단백질을 표적으로 하는 다양한 direct acting antiviral agent 제제들이 개발되고 있으나 현재까지 국내의 만성C형간염에 대한 표준치료는 주사제인 페그인터페론과 경구약제인 리바비린의 병용치료를 기본으로 하고 있다. HCV 유전자형은 항바이러스 치료성적을 결정하는 가장 중요한 인자로 1, 4형이 2, 3, 6형보다 항바이러스 치료성적이 낮다고 알려져 있으며,⁷ 유전자형 및 치료 반응에 따라 치료 기간을 다르게 하고 있다. 그러나 유전자 1, 2형에 비해 유전자 6형에 대해서는 페그인터페론과 리바비린 병용치료의 치료 반응에 대한 연구가 많이 이루어지지 않았으며, 특히 국내에서는 이에 대한 연구가 거의 없었다.

이에 이번 연구는 인천 지역에 위치한 단일 병원에 1년 동안 내원하여 C형간염을 진단받은 환자 중 유전자 6형 만성C형간염 환자의 분포를 알아보고 그 환자들의 임상적 특징과 위험인자, 그리고 치료반응 등을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 가천대 길병원에 내원하여 anti-HCV가 양성이고 HCV RNA가 양성으로

확인되어 C형간염으로 처음 진단받은 환자들 중 HCV의 유전자형이 확인된 133명을 대상으로 후향적, 단일기관 연구로 진행하였다. 모든 환자들은 한국인으로서 외국인은 포함되지 않았다. 만성간염은 조직학적 방법으로 진단받았거나 일시적 또는 지속적으로 혈청 ALT의 상승을 보이고, 임상적 간경변증 혹은 간세포암 증거가 없는 사람으로 정의하였으며, 간경변증은 혈청 ALT와 무관하게 식도 정맥류, 복수, 혈소판 10만/ μ L 이하의 비장기능 항진증 등 간문맥압항진증의 소견이 보이거나 복부초음파상 간 내 재생 결절 등의 임상적, 영상학적 특징들을 확인한 경우로 정의하였다.⁸ 간세포암의 진단 기준은 대한간암연구회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인의 기준을 따랐다.⁹

2. 방법

선별검사로 시행한 HCV 항체검사는 Advia Centaur HCV immunoassay (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 이용하였으며, 혈청 HCV RNA 정량검사는 Abbott m2000sp and m2000rt (Abbott Molecular Inc., Abbott Park, IL, USA; 최저 검출한계 12 IU/mL)를 이용한 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction)을 사용하여 측정하였다. HCV 유전자형은 제한절편 질량다형분석법(restriction fragment mass polymorphism, RFMP)으로 검사하였으며 MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight) 질량분석기(Autoflex II, Bruker Daltonics, Germany)를 사용하였다. 항바이러스 치료를 시행받은 환자들에 대해서는 HCV RNA 정량검사는 치료 전, 치료 시작 4주, 치료 후 12주, 치료 종료 시점, 치료 종료 후 24주에 시행하였다.

유전자 6형 C형간염 환자들은 의무기록과 검사기록을 확인하여 나이, 성별, 음주 등의 사회력, 동반 질환(당뇨, 고혈압, 결핵, 심부전, 신부전, 악성종양, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 등), C형간염 감염의 잠재적 위험인자 등을 분석하였고, 위험인자가 기록되지 않은 환자들에 대해서는 설문지를 통해 침술, 문신, 수혈, 수술, 투석, 정맥주사 약물 남용 등의 위험인자에 대한 단면 연구를 추가적으로 시행하였다.

유전자 6형 만성C형간염 환자에서 치료는 페그인터페론 알파와 리바비린을 병합하여 48주간 투여하였는데, 페그인터페론 알파-2a는 체중에 관계없이 180 μ g을 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 체중이 75 kg 이하이면 1,000 mg, 75 kg을 초과하면 1,200 mg의 용량으로 매일 경구 투여하였으며, 알파-2b는 1.5 μ g/kg로 주 1회 피하주사하고, 리바비린은 체중이 65 kg 미만은 800 mg, 65-85 kg은 1,000 mg, 85-105 kg은 1,200 mg, 105 kg을 초과하면 1,400 mg을 경구 투여하였다. 바이러스 반응의 정의는 HCV RNA 정량검사에서 치

료 시작 후 4주째 HCV RNA가 검출되지 않은 때를 급속 바이러스 반응(rapid virological response, RVR), 치료 시작 후 12주째 HCV RNA가 2 log₁₀ 이상 수치가 감소하거나 검출되지 않은 경우를 조기 바이러스 반응(early virological response, EVR), 치료 종료 후 24주에 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)으로 정의하였다.

이번 연구는 연구자들이 속한 기관의 연구윤리위원회 심의를 통과하였으며 이해 상충관계가 없음을 확인하였다(GAIRB 2013-244).

3. 통계적 분석

통계 분석은 각 유전자형 간의 비교에 있어서 연속형 변수에 대해서는 Kruskal-Wallis test 방법을 사용하였으며 중앙값과 범위로 표시하였다. 범주형 변수에 대해서는 Fisher's exact test 방법을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS 소프트웨어 ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 결과는 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. HCV 유전자형 분포 및 유전자 6형 만성C형간염 환자의 임상적 특징

HCV 유전자형 검사를 시행한 133명의 환자들 중 유전자 1형은 53명(39.8%), 2형은 62명(46.6%), 3형은 2명(1.5%), 그리고 6형이 14명(10.5%)으로 분석되었으며 1형과 6형의 혼합형이 2명(1.5%)으로 확인되었다(Fig. 1). 유전자 6형 환자들은 모두 아형이 6c였으며 1형과 6형의 혼합형 환자 2명 중 한 명은 6형의 아형이 6c였으며 나머지 한 명은 아형이 확인되지 않았다. 유전자 6형은 유전자 1, 2형에 비해 평균 연령이 42세로 낮은 경향이 있었으며 남성이 64.3%였다. 진단 당시 급성간염 환자는 없었으며 만성간염 78.3%, 간경변증 14.3%였고, 1명의 환자가 간세포암을 동반하고 있었다. 유전자 1, 2형에 비해 ALT의 중앙값이 유의하게 높게 측정되었다(Table 1).

2. 유전자 6형 HCV 감염의 잠재적 위험인자

유전자 6형 HCV 감염의 잠재적 위험인자로서 침술을 받았

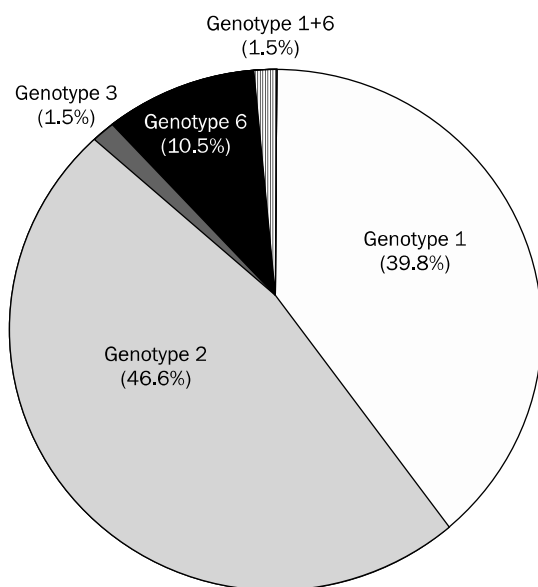


Fig. 1. Distribution of HCV genotypes.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients according to Genotype

Characteristic	Genotype 1 (n=53)	Genotype 2 (n=62)	Genotype 6 (n=14)	p-value
Sociodemographics				
Age (yr)	52 (25-86)	50 (32-85)	42 (34-61)	0.109
Male	28 (52.8)	30 (48.4)	9 (64.3)	0.551
Diagnosis				
Acute hepatitis	2 (3.8)	0	0	0.373
Chronic hepatitis	34 (64.2)	42 (67.7)	11 (78.6)	0.617
Liver cirrhosis	16 (30.2)	16 (25.8)	2 (14.3)	0.507
Hepatocellular carcinoma	6 (11.3)	6 (9.7)	1 (7.1)	0.999
Biochemistry				
AST (IU/L)	58 (17-738)	69 (13-1,019)	88 (20-547)	0.143
ALT (IU/L)	60 (9-983)	45 (8-1,231)	104 (25-497)	0.046
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.4-6.3)	0.8 (0.2-17.3)	0.9 (0.6-2.9)	0.105
Albumin (g/dL)	4.2 (2.3-4.9)	4.2 (2.7-4.9)	4.3 (2.6-4.6)	0.875
Platelets ×1,000/μL	195 (38-342)	188 (60-389)	145 (64-398)	0.572
INR	1.03 (0.90-2.12)	1.04 (0.86-1.52)	1.05 (0.95-2.60)	0.942
HCV RNA (IU/mL)	485,744 (494-7,393,532)	402,356 (163-8,497,182)	969,339 (31,423-6,258,764)	0.492

Values are presented as median (range) or n (%).

던 적이 있는 환자가 4명(28.6%), 정맥주사 약물 남용자가 3명(21.4%), 문신을 받은 적이 있는 환자가 2명(14.3%), 수혈의 과거력이 있는 환자가 2명(14.3%)이었으며 과거에 위험인자에 노출되었는지 알 수 없는 경우가 3명(21.4%)이었다(Fig. 2).

3. 유전자 6형 만성C형간염 환자의 치료 반응

유전자 6형 만성C형간염 환자 14명 중에서 항바이러스 치료를 시작한 환자는 6명이었으며 이중에서 5명은 페그인터페론 알파-2a와 리바비린 병합요법으로 치료받았고, 1명은 페그인터페론 알파-2b와 리바비린 병합요법으로 치료받았다. 치료를 시작한 6명의 환자들 중 한 명의 환자는 치료 전 간조직 생검을 시행받았고 간섬유화 정도는 3단계(F3)로 확인되었다. 6명의 환자 중 1명의 환자는 경제적인 이유로 한 달간 치료받은 후 치료를 중단하였다. 치료 종결하였던 5명은 48주 치료를 받았으며 이중에서 1명의 환자만이 RVR에 도달하였고 나머지 4명의 환자들은 RVR에 도달하지 못하였다. 하지만 치료 종결하였던 5명의 환자 모두 EVR에 도달하였으며 치료 종료 24주째 SVR에 도달하였다(Table 2).

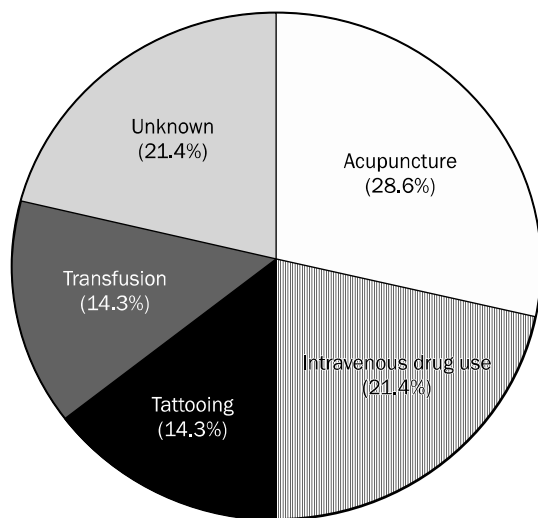


Fig. 2. Exposure to potential risk factors in patients with genotype 6 chronic hepatitis C.

한편, 1형과 6형의 혼합형 2명 중 1명이 페그인터페론 알파-2a와 리바비린 병합요법으로 48주간 투여받았는데 RVR 없이 EVR에 도달하였으며 치료 종료 24주째 SVR을 보였다.

고 찰

이번 연구에서 C형간염 환자들 중 유전자 6형의 유병률은 10.5%, 1형과 6형의 혼합형이 1.5%로 이전의 국내 연구 결과에 비해 높았다. Oh 등¹⁰의 연구에서는 2004년부터 2006년까지 3년간 서울 지역 단일 병원을 내원한 C형간염 환자들을 분석하여 유전자 6형의 유병률을 약 1.4%로 보고한 적 있으며, Seong 등⁶은 2007년부터 2011년까지 5년간 경기도 성남시, 부천시, 서울, 부산 지역 병원들에 내원하였던 환자들을 분석하였는데, 유전자 6형의 유병률을 약 1.0%로 보고한 바 있다. 이번 연구의 유전자 6형 C형간염 환자들은 모두 아형이 6c였으며, Oh 등¹⁰의 연구에서는 아형으로서 53%는 6c, 20%는 6a로 보고한 바 있으며, Seong 등⁶의 연구에서는 유전자 6형 환자들의 아형을 모두 6c로 보고한 바 있는데, 국내의 유전자 6형 C형간염의 아형은 대부분 6c임을 알 수 있다.

이전 국내 연구들에 비해 이번 연구에서 유전자 6형의 유병률이 높게 나타난 이유로 크게 두 가지를 생각해 볼 수 있다. 첫째 유전자형 분석법의 차이인데, line probe assay를 사용한 혼성화 기반 분석법(hybridization based assay)은 유전자형별로 특이한 probe를 역혼성화(reverse hybridization)시킨 후 참고치와 비교하여 유전자형을 결정하는 방법이며,¹¹ RFMP는 제한효소 절단 기법을 응용하여 유전자에서 원하는 부위를 골라내어 변이를 검출하는 방법이다.¹² HCV 유전자 6형과 1형은 일부 염기서열의 삽입 외에는 상당 부분 일치하여 line probe assay를 이용한 경우 구분이 어려울 수 있다.¹³ 국내 연구에서 Oh 등¹⁰은 C형간염 환자들의 유전자형에 대해 INNO-LiPA HCV II assay, RFMP 방법으로 각각 검사를 시행 후 직접염기서열분석법(direct sequencing)으로 다시 확인하는 방법을 시행하였는데, RFMP 방법으로 유전자 6형이 확인된 환자들은 직접염기서열분석법으로 확인 시 모두 유전

Table 2. Treatment Results of Patients with Genotype 6 Chronic Hepatitis C

Patient	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Regimen	Treatment duration (wk)	RVR	EVR	SVR
1	44	Male	LC	PegIFN α -2a+ribavirin	48	NC	Y	Y
2	49	Female	CH	PegIFN α -2a+ribavirin	48	N	Y	Y
3	40	Female	CH	PegIFN α -2b+ribavirin	48	N	Y	Y
4	34	Female	CH	PegIFN α -2a+ribavirin	48	N	Y	Y
5	38	Male	LC	PegIFN α -2a+ribavirin	48	Y	Y	Y
6	45	Male	CH	PegIFN α -2a+ribavirin	4	NC	NC	NC

RVR, rapid virological response; EVR, early virological response; SVR, sustained virological response; LC, liver cirrhosis; CH, chronic hepatitis; PegIFN, peginterferon; N, no; Y, yes; NC, not checked.

자 6형으로 유전자형이 일치하였으나, INNO-LiPA HCV II assay에서 유전자형 1b로 확인된 환자들에 대해 직접염기서열분석법을 시행한 경우는 대부분 유전자형 6c로 확인된 것을 보고한 적 있다. 국외 연구에서도 Chinchai 등¹⁴은 INNO-LiPA HCV II assay 방법에서 유전자 6형과 1형의 감별이 어렵다는 것을 보고한 적이 있다. 따라서 INNO-LiPA HCV II assay 방법을 사용한 Seong 등⁶의 보고에 비해 이번 연구에서 유전자 6형의 유병률이 높은 원인 중 한 가지로 유전자형 분석법의 차이를 생각해 볼 수 있으며, RFMP 검사법 또는 직접염기서열분석법을 사용하지 않았던 이전 연구들에서 국내 유전자 6형 C형간염의 유병률이 실제보다 낮게 평가되었을 가능성이 있다. 그러나 국외 연구 중 INNO-LiPA HCV II assay 방법이 이전 INNO-LiPA HCV I assay 방법에 비해 유전자 1형과 6형의 감별에 있어 정확도가 높다는 보고도 있는데,¹⁵ 당시 연구에서는 대부분이 유전자 6형 중 아형이 6a인 환자들에 대한 결과였다. 따라서 국내에서 많이 확인되고 있는 6c 아형과 유전자 1형의 감별에 있어 INNO-LiPA HCV II assay 검사 방법의 정확도에 대한 보다 더 많은 연구가 필요하며, 이에 대한 정확한 확인을 위해 국내에서 이전에 line probe assay 검사법을 통해 유전자 1형, 특히 아형 1b로 확인된 환자들에 대해 RFMP 또는 직접염기서열분석법으로 유전자형을 검사하여 유전자 6형으로 진단되는 빈도를 확인하는 연구가 필요할 것이다. 물론 유전자 6형의 확인에 있어서 RFMP 검사법의 위양성 가능성도 배제할 수는 없으므로 직접염기서열분석법이 아닌 다른 형태의 검사법으로 유전자 6형으로 확인된 경우 직접염기분석을 통한 최종 확인 또한 필요할 것으로 보인다.

둘째, 지역적 특수성이다. 유전자 6형은 마카오, 태국, 베트남과 같은 동남아시아 및 홍콩, 중국에서 흔하다.⁵ 본원은 인천에 소재하고 있으며 외래 환자들의 대다수가 인천에 연고를 두고 있다. 인천은 국제 공항 및 항구가 발달한 도시로 동남아시아인 및 중국인들의 유입 및 내국인들의 해외로의 입출국 통로가 되는 곳이다. 또한 정맥주사 약물 남용자들의 C형간염 유전자형 분포 연구들에서 유전자 6형의 분포가 정맥주사 약물 남용 집단에서 높다고 알려졌는데,^{16,17} 인천은 특성상 마약류 등의 밀반입 경유지로 고려될 수 있는 지역이므로, 인천 지역에서의 정맥주사 약물 남용 등으로 인해 유전자 6형의 집단 발병이 증가했을 가능성을 고려해 볼 수 있다. 한 예로 중국 내에서도 마약류 유통의 중심지인 윈난성에서 유전자 6형의 유병률이 높다는 것이 알려져 있다.¹⁸ 따라서 유전자형 분석에 있어서 동일한 검사법을 사용하였던 Oh 등¹⁰의 국내 연구에 비해 유전자 6형의 유병률이 높게 나타난 이유로 이러한 지역적 특수성을 고려해 볼 수 있으며, 국내에서 이전에 비해 유전자 6형 환자들의 실질적 증가가 이루어졌을 가능성

또한 생각해 볼 수 있겠다.

국내 HCV의 감염경로로 과거에는 수혈을 통한 전염이 주요한 감염경로였으나, 1991년 이후 헌혈자에 대한 선별검사가 도입되면서 전염 가능성은 극히 낮아졌다. 서구에서는 정맥 마약 주사기를 통한 감염이 가장 흔하지만 국내에서는 비교적 드문 것으로 알려졌으며 Kim 등¹⁹의 보고에 의하면 C형간염 환자의 3.9%가 정맥주사 약물 남용자로 나타났다. 이에 반해 이번 연구에서는 유전자형 6형 C형간염 환자의 21.4%가 정맥주사 약물 남용자로 확인되었으며, 이전 Seong 등⁶의 연구에서도 33.3%에서 정맥주사 약물 남용자로 보고한 바 있어 유전자형 1, 2형에 비해 국내 유전자 6형 C형간염에서 정맥주사 약물 남용이 주요한 위험인자임을 보여준다. 침술과 HCV 감염과 관련해서는 몇몇 보고들이 있었으나 아직 위험인자인지는 확실하지 않다.^{20,21} 국내 일부 연구에서는 C형간염 감염자 중 한 번 이상 침술을 받았던 환자가 남성, 여성 각각 34.1%, 62.9%로 보고하였고, 반복하여 받는 경우 위험도가 높아진다고 보고하였으며,²¹ 이번 연구에서도 유전자 6형에 있어서 높은 위험인자로 나타났는데, 다른 보고에서는 침술이 C형간염 감염의 위험인자가 아니었다는 보고도 있어 추후 연구가 더 필요하다.

이번 연구에서 유전자 6형 C형간염 환자의 임상적 특징으로는, 유전자형 1, 2형에 비해 평균 연령이 42세로 낮은 경향이 있었으며 ALT의 중앙값이 유의하게 높게 측정된 것 외에 유전자 1, 2형과 임상적 결과의 차이는 없었다. 유전자 6형 진단 당시 간경변증은 14.3%, 간세포암 7.1%로 다른 유전자형에 비해 적었고 대부분이 만성간염을 가진 환자들이었다. Seong 등⁶은 유전자 6형의 임상적 특징에 있어서 환자의 평균 연령은 41.5세로 유전자 1, 2형에 비해 환자들의 나이가 젊은 경향을 나타냈고 이로 인해 유전자 1, 2형에 비해 대부분의 6형 환자들 진단 시 간경변증이나 간세포암보다는 만성간염으로 진단되었다고 보고하였으며, 그 외에는 다른 C형간염 유전자형의 특징들과 차이가 없다고 보고하였는데 이번 연구와 유사한 결과를 나타내었다.

유전자 6형 만성C형간염 환자의 페그인터페론과 리바비린의 병합 치료에 대한 반응에 대해서 이전 외국 보고들에 의하면 유전자형 6형의 치료 반응은 2, 3형과 비슷하며 1형에 비해서는 치료 성적이 좋다고 하였다.^{22,23} 하지만 적절한 치료 기간에 대해서는 아직 논란이 있으며, 최근에는 RVR을 보이는 경우에는 24주 치료를 하고 RVR이 없는 경우에는 48주 치료를 하는 것이 적절하다고 하는 치료 반응에 따른 요법(response-guided therapy)의 적절성에 대한 연구들이 보고되고 있으나 아직 확실히 정립된 것은 없다.^{24,25} 최근 대한간학회 권고안에서는 두 개의 무작위 대조군 연구 결과를 근거로 치료 경험이 없는 유전자 6형 만성C형간염의 항바이러스

치료 기간에 있어서 페그인터페론 알파와 리바비린을 24주간 투여할 것을 권장하고 있는 반면,²⁶⁻²⁸ 2009년 미국간학회 권고안에서는 유전자 6형 만성C형간염 환자의 치료에 있어서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 투여하는 경우에는 48주 치료가 더 우수하다는 후향 연구에 대한 보고를 하였다.^{1,29} 최근 미국간학회와 미국감염병학회에서 공동으로 제공하는 권고안에서는 유전자 6형 만성C형간염 환자의 치료에 있어서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법에 sofosbuvir를 포함하는 3제 요법의 12주 투여를 우선 권고하고 있으며, 대체 요법으로서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법의 48주 치료를 제시하고 있다.³⁰

이번 연구에서는 유전자 6형 만성C형간염 5명의 환자에서 페그인터페론과 리바비린의 병합 치료를 48주 투여받았는데, 치료 4주째 RVR에 도달한 환자는 한 명인 반면, 치료를 종결하였던 5명의 환자는 모두 치료 12주째 EVR 및 치료 종료 24주째 SVR에 도달하였다. 이러한 결과는 국내 연구에서 비 1형 유전자형 만성C형간염에서 EVR, SVR에 대해 보고된 것에 비해서도 치료 반응이 높게 나타났으며,³¹ 이전 유전자 6형에 대한 국내 보고인 Seong 등⁶의 연구에서, 항바이러스 치료 후 유전자 6형의 EVR을 83.3%, SVR을 66.7%로 보고한 것에 비해서도 높게 나타났다. 주목할 점은 Seong 등⁶의 연구에서 EVR 또는 SVR의 실패를 보인 환자들의 치료기간이 24주 미만이었으며, 따라서 비록 소규모 연구이기는 하나 국내 유전자 6형 만성C형간염 환자의 치료 기간은 24주 이상이 적절할 것으로 생각해 볼 수 있다. 이번 연구와 Seong 등⁶의 연구 모두 RVR의 비율은 낮게 나타나 국내에서 유전자 6형 만성C형간염의 치료에 있어서 치료 반응에 따른 요법의 적절성을 평가하기 위해서는 보다 대규모의 연구가 필요할 것으로 보이며, 추후 24주 치료와 48주 치료 간 비교를 위해 국내 유전자 6형 만성C형간염 환자들에 대한 무작위배정, 이중 맹검 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구의 제한점으로는 첫째, 1년간의 비교적 짧은 기간 동안 단일기관을 내원한 환자들을 대상으로 한 후향적 연구로서, 유전자 6형 만성C형간염의 유병률 등의 확인에 있어서 선택 비뚤림이 작용했을 가능성을 배제할 수 없으며, 감염경로, 임상적 특징 등을 확인하는 데 어려움이 있었다. 둘째, 위험인자에 대한 노출에 대하여 유전자 6형과 다른 유전자형들과의 구체적인 비교가 이루어지지 못하였고, 유전자 6형 환자들에 대한 가족관계, 해외여행 혹은 장기 체류 여부 등에 대한 역학조사가 구체적으로 이루어지지 않아 유전자 6형 만성C형간염 환자들의 감염의 위험인자에 대한 분석에 제한점이 있었다. 따라서 향후에는 이에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

이번 연구에서는 RFMP법에 의해 한국에서의 만성C형간염에서 유전자 6형이 적지 않음을 확인할 수 있었다. 최근 정맥주사 약물 남용자의 증가 및 동남아시아인, 중국인 등의 외국인들의 유입이 늘어나는 추세로 볼 때, 우리나라에서 유전자 6형 C형 바이러스 감염은 점차 증가할 가능성이 높다. 유전자 6형 만성C형간염 환자들은 1형에 비해 항바이러스 치료에 대한 반응이 좋은 것으로 확인되고 있으며, 치료기간 역시 아직 확실히 정립된 것은 없으나 차이를 보이고 있어 적절한 검사법을 사용하여 유전자 6형과 1형을 정확히 구분하고 적절한 항바이러스 치료를 하는 것이 중요할 것으로 보인다.

따라서, 국내 유전자 6형 만성C형간염 환자의 지역별 유병률 차이, 적절한 치료기간 및 치료 반응에 따른 요법의 적절성 등을 평가하기 위해 유전자형에 대한 적절한 검사법을 사용한 보다 대규모 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 만성C형간염의 유전자형은 전 세계적으로 1, 2형이 널리 분포한다. 상대적으로 유전자 6형은 동남아시아에 주로 분포하며, 우리나라에서는 유전자 6형이 드물다. 이 연구는 유전자 6형 만성C형간염 환자의 유병률, 위험인자와 임상적 특징 등에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 후향적으로 2012년 1월부터 2012년 12월까지 C형간염 양성인 환자 중 C형간염 유전자형을 검사한 133명의 환자를 대상으로 하였으며 유전자 6형 만성C형간염으로 진단된 환자들의 유병률, 위험인자, 임상적 특징들을 분석하였다.

결과: 133명의 환자 중 유전자 1형은 53명(39.8%), 2형은 62명(46.6%), 3형은 2명(1.5%), 6형은 14명(10.5%)으로 확인되었으며, 2명(1.5%)은 유전자 1형과 6형의 혼합형으로 확인되었다. 유전자 6형 감염의 위험인자로는 침술(n=4, 28.6%), 정맥주사 약물 남용(n=3, 21.4%), 문신(n=2, 14.3%), 수혈(n=2, 14.3%) 등으로 나타났다. 14명의 환자 중 6명의 환자가 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 치료를 시작하였으며, 이 중 5명이 치료를 종료하였다. 치료 종료를 한 환자들은 모두 초기 바이러스 반응과 지속 바이러스 반응에 도달하였다.

결론: 유전자 6형 만성C형간염 환자의 유병률은 10.5%였으며, 1형과 6형의 혼합형이 1.5%로 확인되었다. 유전자 6형 만성C형간염 환자에서 정맥주사 약물 남용이 주요한 잠재적 위험인자였으며 페그인터페론과 리바비린 병합요법에 대한 치료반응이 높았다. 향후 국내에서 더 많은 대규모 다기관 연구가 요구된다.

색인단어: 유전자 6형; 만성C형간염; 유병률; 위험인자; 치료반응

REFERENCES

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
- Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. *Intervirology* 2006;49:18-22.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-162.
- Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007;42:513-521.
- Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:223-235.
- Seong MH, Kil H, Kim JY, et al. Clinical and epidemiological characteristics of Korean patients with hepatitis C virus genotype 6. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:45-50.
- Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005;10:1-11.
- Lee HS, Kim JK, Cheong JY, et al. Prediction of compensated liver cirrhosis by ultrasonography and routine blood tests in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J Hepatol* 2010;16:369-375.
- Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center, Korea. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. *Korean J Hepatol* 2009;15:391-423.
- Oh HB, Kim SO, Cha CH, et al. Identification of hepatitis C virus genotype 6 in Korean patients by analysis of 5' untranslated region using a matrix assisted laser desorption/ionization time of flight-based assay, restriction fragment mass polymorphism. *J Med Virol* 2008;80:1712-1719.
- Schreier E, Roggendorf M, Driesel G, Hohne M, Viazov S. Genotypes of hepatitis C virus isolates from different parts of the world. *Arch Virol Suppl* 1996;11:185-193.
- Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, et al. Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 1995;76:1197-1204.
- Mellor J, Walsh EA, Prescott LE, et al. Survey of type 6 group variants of hepatitis C virus in Southeast Asia by using a core-based genotyping assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:417-423.
- Chinchai T, Labout J, Noppornpanth S, et al. Comparative study of different methods to genotype hepatitis C virus type 6 variants. *J Virol Methods* 2003;109:195-201.
- Dev AT, McCaw R, Sundararajan V, Bowden S, Sievert W. Southeast Asian patients with chronic hepatitis C: the impact of novel genotypes and race on treatment outcome. *Hepatology* 2002;36:1259-1265.
- Wong DA, Tong LK, Lim W. High prevalence of hepatitis C virus genotype 6 among certain risk groups in Hong Kong. *Eur J Epidemiol* 1998;14:421-426.
- Akkarathamrongsin S, Praianantathavorn K, Hacharoen N, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotype 6 subtypes in Thailand. *J Med Virol* 2010;82:257-262.
- Zhang Z, Yao Y, Wu W, et al. Hepatitis C virus genotype diversity among intravenous drug users in Yunnan Province, Southwestern China. *PLoS One* 2013;8:e82598.
- Kim JY, Cho J, Hwang SH, et al. Behavioral and health-care-associated risk factors for chronic hepatitis C virus infection in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:1371-1377.
- Shin HR, Kim JY, Ohno T, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection among Koreans in rural area of Korea. *Hepatol Res* 2000;17:185-196.
- Shin HR, Kim JY, Kim JI, et al. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. *Br J Cancer* 2002;87:314-318.
- Nguyen NH, VuTien P, Garcia RT, et al. Response to pegylated interferon and ribavirin in Asian American patients with chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. *J Viral Hepat* 2010;17:691-697.
- Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(10 Suppl 2):S97-S101.
- Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Poovorawan K, Akkarathamrongsin S, Poovorawan Y. Response-guided therapy for patients with hepatitis C virus genotype 6 infection: a pilot study. *J Viral Hepat* 2012;19:423-430.
- Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: a concise review and response-guided therapy proposal. *World J Hepatol* 2013;5:496-504.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:89-136.
- Lam KD, Trinh HN, Do ST, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C genotype 6. *Hepatology* 2010;52:1573-1580.
- Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan Dat H, Rajender Reddy K. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012;56:1012-1018.
- Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB. Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1131-1135.
- Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [Internet]. Alexandria (VA): American Association for the Study of Liver Diseases [cited 2015 Feb 10]. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>.
- Park SY, Rim MY, Yo IK, et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C: a pooled analysis. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:306-314.