

Prevalence of Hepatitis B Virus and HIV Co-infection in Korea

Hyun-Ho Lee*, Hae-Guen Hong, Jong-Seong Son, Sun-Mok Kwon,
Bu-Geon Lim, Kang-Bum Lee and Gu-Hwan Kim

Microbiological Inspection Team, Gyeonggi-do Research Institute of Health & Environment, Uijeongbu, Korea

Hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV) have a common route like sexually transmitted infections (STIs), vertical transmission and blood transfusion, etc. Therefore, it was necessary to be an attempt to confirm the relationship of HBV and HIV in Korea. We investigated the prevalence of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis B core antibody (anti-HBc) in HIV positive groups (n=430) and HIV negative groups (n=434) from January 2014 to October 2015. When comparing the prevalence of anti-HBc between the two groups, HIV positive group (36.0%) showed a higher prevalence than HIV negative group (24.7%), the result was statistically significant ($p < 0.05$). However, there was a little difference on HBsAg and not significant. Therefore, by showing a clear difference in anti-HBc between the two groups of HIV in Korea, it was confirmed to be associated with co-infections between Hepatitis B and HIV.

Key Words: Hepatitis B, HIV, HBsAg, Anti-HBc

전 세계적으로 B형 간염 바이러스(Hepatitis B Virus, HBV)는 만성감염을 일으키는 바이러스로 환자에게는 치명적인 질병이다. B형 간염 바이러스는 전 세계적으로 2억 4천만명이 감염된 것으로 추정된다 (1). 대부분의 B형 간염은 사하라 이남 아프리카와 동아시아에서 성인 인구의 5~10% 정도 만성화되어 있다. 중부유럽과 동유럽의 남부지역에서 높은 유병률을 보이며, 유병률은 2~5% 정도이다. B형 간염 표면항원(HBsAg) 양성 유병률이 8% 이상인 지역인 아시아, 아프리카 및 태평양 도서지역, 중동 지방, 아마존 유역에서는 출산 때 수직감염이 되거나 소아기 때 가족 내 감염 또는 수평감염을 통해 감염이 된다. 이러한 사례 대부분은 감염 시기에 따라 만성화되며, 영아기에 감염된 경우 80~90%, 6세 이전의 경우 30~50%, 성인의 경우 5% 미만으로 만성화 된다. 이 중 성인감염자의 20~30%는 간경화나 간암으로 발전하게 된다 (1). 반면 북미나 서유럽은 B형 간염 표면항원 양성 인구가

2% 미만으로 유병률이 낮으며, 이와 같은 지역에서는 성 접촉, 주사기 재사용을 통한 오염된 혈액으로부터의 감염 또는 상처를 통한 체액감염이며, 주로 성인 시기에 감염된다.

인간면역결핍바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV)는 B형 간염 바이러스와 같은 감염경로로 성 접촉을 통하거나, 주사기 및 수직감염 등과 같은 공통된 감염경로를 가지고 있다. HIV의 경우 전 세계적으로 약 3천7백만명의 사람들이 HIV에 감염된 것으로 추정되며, 2015년 1백1십만명의 사람이 HIV 감염과 관련되어 사망하였고 2백1십만명이 새로이 감염되었다. 그 중 전세계 HIV 감염자의 54%인, 약 1천9백만명이 아프리카 동부와 이남에 집중되어 있다 (2). 국내의 경우, 질병관리본부의 2015년 HIV/AIDS 신고 현황 통계연보에 따르면, 2015년 기준 총 내국인 감염자 수는 10,502명이며, 신규 감염자 수는 1,018명으로, 해마다 점진적으로 증가 추세에 있다.

Received: July 24, 2016/ Revised: October 13, 2016/ Accepted: October 24, 2016

*Corresponding author: Hyun-Ho Lee. Microbiological Inspection Team, Gyeonggi-do Research Institute of Health & Environment, Uijeongbu, 16205, Korea. Phone: +82-31-8030-5925, Fax: +82-31-8030-5929, e-mail: nicechap1@gg.go.kr

© 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/>).

최근 HBV 및 HIV 연구가 진전되면서, 이에 대해 세계 각국에서의 동시감염 사례가 지속적으로 보고되고 있으며, 더불어 동시감염은 환자의 생존율에 치명적 결과를 나타내기에 이에 다양한 연구가 필요한 때이다. 전세계적으로 HIV와 HBV 동시감염자는 2~4백만명으로 추정하고 있으며, 아프리카 사하라 이남지역의 경우는 HIV 유병률 뿐만 아니라, 수직감염을 통한 B형 간염 유병률이 높아 HIV와 HBV 동시감염 유병률이 가장 높을 것으로 추정하고 있다. 서유럽 및 개발도상국의 경우 수직감염을 통한 B형 간염의 전파보다는 성 접촉 및 주사기 재사용을 통한 감염이 많다. 미국과 서유럽의 경우 HIV 양성자에게서 B형 간염 유병률은 6~14%로 나타났다 (4). 국내의 경우 2003년 국립보건원에서 HIV 양성환자 200명에 대하여, B형 간염 표면항원(HBsAg)을 조사한 결과 동시감염 유병률이 7.5%였다 (4). 이에 본 연구는 B형 간염 바이러스와 같은 감염경로를 가지고 있는 HIV에 대해, HIV 양성자군과 음성자군 간에 B형 간염 표면항원(HBsAg) 및 핵심항체(anti-HBc) 혈청 유병률을 비교함으로써 국내에서의 그 연관 가능성을 확인하고자 하였다.

시료는 2014년 1월~2015년 10월, 경기도내 보건소, 병원, 지방병무청, 혈액원 및 민간검사기관에서 의뢰된 혈청 864건을 2014~2015년 질병관리본부 HIV/AIDS 관리지침에 따라, 항체 검사에서는 입자 응집법을 이용한 Serodia HIV1/2 kit (Fujirebio Inc, Tokyo, Japan)과 Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) 원리를 이용한 VIDAS HIV DUO Ultra kit (bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France)으로 miniVIDAS (bioMerieux) 장비를 이용하여 그 결과를 확인하였다. 참고로 ELFA는 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)와 같은 원리인 항원항체 반응을 이용하며, 반응 시 흡광도가 아닌 형광이 발현되어 검출하는 방법으로 ELISA보다 감도가 높은 특징이 있다. 이와 같은 방법으로 HIV 항원(P24) 검사를 위해 VIDAS P24 kit (bioMerieux)을 이용하여, 같은 장비로 분석하였다. 마지막으로 HIV blot 2.2 (Medical Technology Promedt Consulting GmbH, Ingbert, Germany)를 사용하여, 웨스턴 블롯 결과로 최종 확진하였다. 이후 HIV 양성으로 판정된 430건 혈청 그룹과 음성으로 판정된 434건 혈청 그룹을 대상으로, 혈청학적 B형 간염 표지자는 현재 B형 간염 바이러스의 직접적 확인 지표인 B형 간염 표면항원 (HBsAg)과 감염 후 평생 지속되는 항체 지표로 B형 간염 핵심항체(anti-HBc)를 선택하였으며, 이를 검출하기 위하여, 각각 VIDAS HBsAg Ultra kit

(bioMerieux)과 VIDAS anti-HBc Total II kit (bioMerieux)로 역시 위와 같은 원리(ELFA)를 이용, 같은 장비로 결과를 확인하였으며, 통계 처리는 SPSS를 이용하여 분석하였다. 각 항목에 따라 백분율을 구하였고 변수간의 유의성 검증은 χ^2 -test를 실시하였으며, probability value는 $p < 0.05$ 수준에서 해석하였다.

HIV 검사 완료된 혈청 864 샘플 중 HIV 항체 양성으로 분석된 430건과 음성으로 분석된 434건에 대하여, B형 간염 표면항원과 핵심항체에 대하여 각각 혈청 유병률을 조사한 결과, 항원의 경우 HIV 양성자 그룹 430건 중 16건 (3.7%)이며, 음성자 그룹 434건 중 10건(2.3%)이 양성으로, 두 그룹에서 근소한 차이가 있었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. B형 간염 항원(HBsAg)은 급성 B형 간염이나 만성감염자를 검출하는데 가장 많이 사용하는 지표이다. 이것은 노출된 후 빠르면 1~2주, 늦으면 11~12주에 검출이 가능하다. 이 항원이 존재하면 감염형태가 급성 혹은 만성감염이든 상관없이 타인으로 감염력이 있음을 의미한다. HIV 양성자에서의 B형 간염 바이러스 표면항원은 국내 2003년 국립보건원 결과 7.5%로, 12년이 지난 지금은 예전에 비해 절반 가까이 B형 간염 표면항원 유병률이 줄어 들었음을 확인할 수 있었다. 그 이유는 1995년 이후 B형 간염백신 국가예방접종에 포함되면서, 이후 B형 간염 표면항원 유병률이 3% 이하로 내려가면서 그룹간 큰 유의적 차이를 보이기 어려운 것이 큰 원인일 것으로 추정

Table 1. Prevalence of HBsAg according to periods (modified from ref. 17)

Year	Prevalence (%)
1979. 3 ~ 1981. 2 (18)	6.6
1982. 4 ~ 1983. 3 (19)	8.6
1984. 2 ~ 1985. 11 (20)	8.3
1995. 1 ~ 1995. 12 (21)	8.3
1995. 7 ~ 1997. 12 (22)	5.7
1996. 1 ~ 1996. 12 (21)	4.8
1997. 1 ~ 1997. 12 (21)	3.4
1998. 1 ~ 1998. 12 (21)	3.4
1999. 1 ~ 1999. 12 (21)	2.6
2014. 1 ~ 2015.11*	2.3

*HIV negative group (n=434) were analyzed about HBsAg in this study from 2014 to 2015.

된다. 동남아시아와 같이 항원 유병률이 높은 지역에서는 HIV 그룹간 B형 간염 표면항원의 유의적 차이가 나타날

수 있을 것으로 생각된다. 우리나라의 시대별 항원 유병률을 비교하면 그 추이를 확인할 수 있다(Table 1).

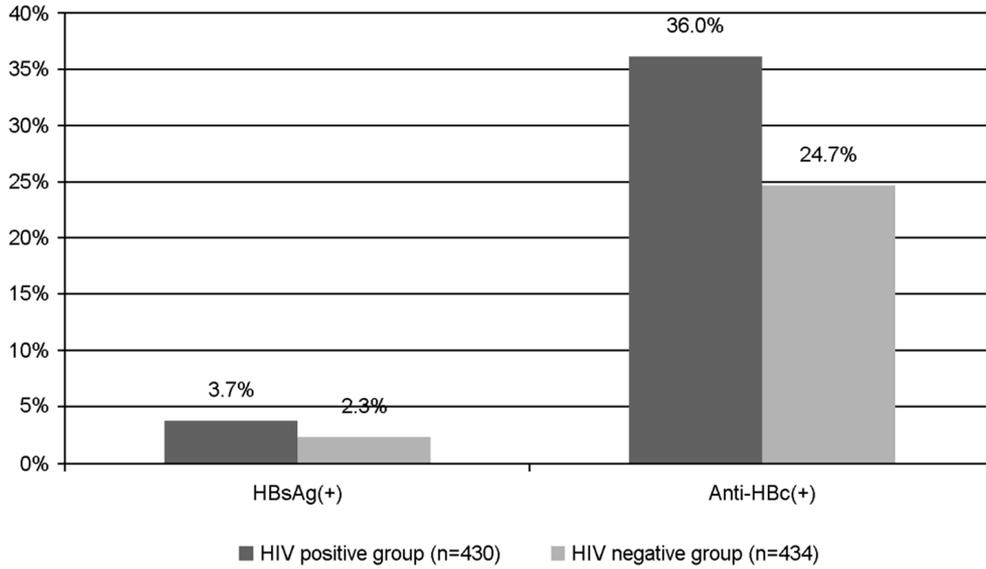


Figure 1. Prevalence of HBsAg and anti-HBc according to HIV groups.

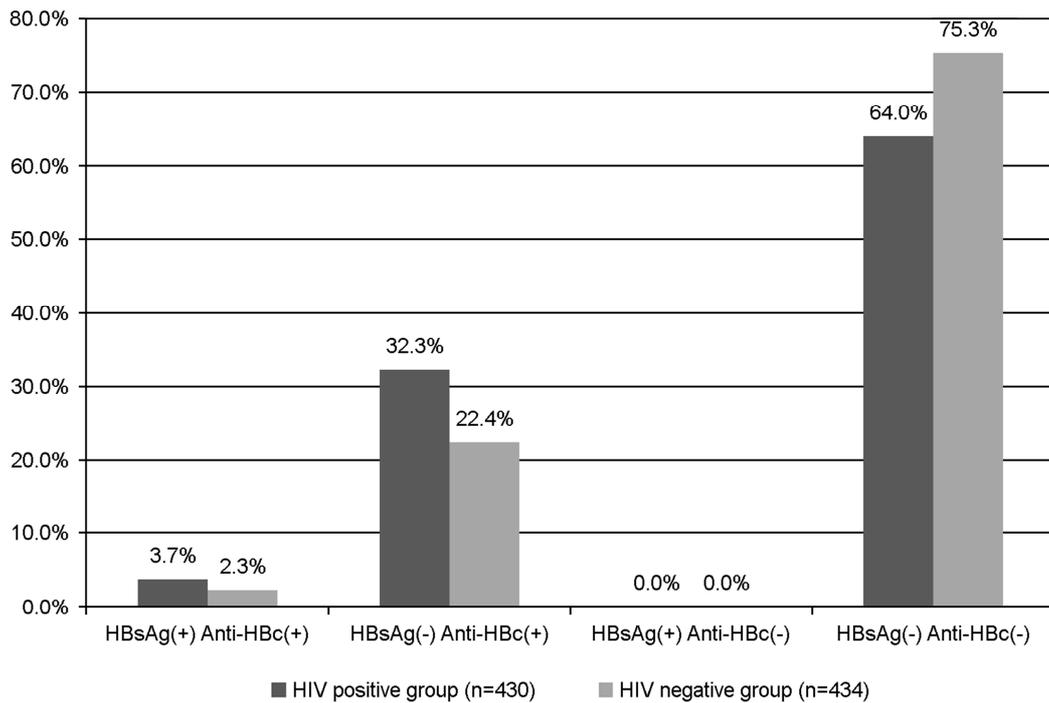


Figure 2. Prevalence of the combination of HBsAg and anti-HBc according to HIV groups.

미국의 경우 2016년 질병통제본부(CDC)에 따르면 HIV 양성자에게서 B형 간염 항원 유병률을 10%로 추정하고 있다. 그밖에 중국은 16.22%, 태국은 11.9% 아프리카 말라위 20.4%, 에티오피아 22.2%로 높은 편이다. 특히 마약 투약자의 경우 HIV, HBV 및 HCV(C형 간염 바이러스) 동시감염자가 40%로 매우 높다 (5~10).

반면 B형 간염 핵심항체 유병률은 HIV 양성자 그룹에서는 155건(36.0%), 음성자 그룹에서는 107건(24.7%)로 각 그룹간 11.3%의 유의적 차이를 확인하였다($p < 0.05$). B형 간염 핵심항체는(anti-HBc)는 모든 B형 간염 바이러스 감염에서 형성되는데, 급성 질환의 혈청에서 HBsAg가 생성된 다음 나타나며, 일반적으로 평생 지속된다. 따라서 과거에 인지하지 못했던 HBV 감염을 의미하기도 한다. 또한 anti-HBc는 바이러스 감염 후에만 생기기 때문에 백신에 의한 면역으로 형성되지 않는다(Fig. 1). Anti-HBc의 유병률에 대해 다른 국가의 상황을 살펴보면, 남미의 경우 칠레 HIV 양성자에게서 42.7%, 브라질 29.3%, 아프리카의 경우 수단 26.8%, 르완다 42.9%, 아시아의 경우 인도 33.9%, 중국 36.5%이다 (11~16).

B형 간염 표면항원 및 핵심항체 결과 조합을 통한, 분석에서는 HBsAg(+) anti-HBc(+)의 경우 HIV 양성자 그룹 3.7%, HIV 음성자 그룹 2.3%로 작은 차이는 있었으나 유의적이지 않았다. HBsAg(-) anti-HBc(+)의 경우는 각각 32.3%, 22.4% 차이가 났으며, HBsAg(-) anti-HBc(-)인 경우 각각 64.0%, 75.3%로 역시 유의적 차이를 확인하였다 ($p < 0.05$). 반면 HBsAg(+) anti-HBc(-)인 경우 즉 항원은 있으나 항체가 형성되지 않은, 항체 미 형성기간에 해당하는 시료는 없었다(Fig. 2).

결국 B형 간염 표면항원에 대해 두 그룹간 유의적인 차이를 보이지 않았을지라도, 국내에서 B형 간염 핵심항체의 혈청 보유율에 대해서 두 그룹간 유의적 차이가 있음을 처음으로 확인하였고, 그 차이는 HIV와 B형 간염이 공통된 감염경로인 성 접촉, 수직감염 및 수혈 등 일 것으로 추정되고, 특히 국내 HIV 감염자의 경우 대부분이 성 접촉으로 인한 감염인(64.0%) 것과 2013년 질병관리본부 전국 예방 접종률 조사 결과, 국내 소아 B형 간염 예방 접종률이 99.4% 이상인 것을 생각해보면, 현재 수직감염에 의한 B형 간염 감염 기회는 줄어든 반면 성 접촉을 통한 기회가 많아진 것으로 추정된다.

참고로 국내 B형 간염 표면항원의 시대에 따른 유병률 조사 결과를 보면, B형 간염 백신이 사용되기 이전인

1970년대 및 1980년대 초는 전 인구의 7~8%, 가임기 산모 연령층은 5%, 학동기 연령층은 4.8%이었으나, 1983년에 B형 간염 백신이 우리나라에 처음 도입되고 1995년부터 국가예방접종사업 영유아 대상 정기예방접종이 실시된 이래로 B형 간염 표면항원은 지속적으로 감소되고 있음을 확인할 수 있다(Table 1). 2011년에 시행된 국민건강·영양조사 결과에 의하면 10세 이상 인구의 B형 간염 항원 양성률은 남자 3.4%, 여자 2.6%로 현저히 감소되었다. 최근 본 연구의 HIV 음성그룹 434건에서의 B형 간염 표면항원 유병률 2.3%를 확인하여, 지속적으로 감소되고 있음을 알 수 있다 (21, 23~28).

이와 같이 국내 B형 간염 백신 접종률(99.4%)이 아주 높은 가운데, B형 간염 표면항원을 이용한 HIV 그룹간 차이는 확인할 수 없었지만, B형 간염 핵심항체에 대한 두 그룹간의 차이를 확인할 수 있었고, 국내 HIV의 양성자 그룹의 행동특성을 생각해보면 수혈, 주사기 공동사용 등의 감염보다는 안전하지 않은 성 접촉의 비중이 높을 것으로 추정된다. 아쉬운 점은 분석한 그룹의 나이, 성별, 직업, 소득, 지역 및 성(性) 기호도 등과 같은 기타 정보를 확인할 수 없었으면, 좀 더 다양하고 유의한 예방의학적 자료가 만들어 질 수 있을 것으로 생각되나, 국내 후천성 면역 결핍증 예방법에 따라 개인정보는 익명으로 관리되어 추가적인 정보를 확인할 수 없었다.

REFERENCES

- 1) Dienstag JL. Acute Viral Hepatitis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
- 2) Fauci AS, Lane H. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
- 3) Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006;44(1 Suppl):S6-9.
- 4) Kim O, Kim SS, Park MS, Suh SD, Lee MW, Kim KS, et al. Seroprevalence of sexually transmitted viruses in Korean populations including HIV-seropositive individuals. Int J STD AIDS 2003;14:46-9.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. HIV and Viral

- Hepatitis fact sheet. June, 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/hiv-viral-hepatitis.pdf>
- 6) Wu S, Yan P, Yang T, Wang Z, Yan Y. Epidemiological profile and risk factors of HIV and HBV/HCV co-infection in Fujian Province, southeastern China. *J Med Virol* 2016; doi: 10.1002/jmv.24666.
 - 7) Tsuchiya N, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Wickukchinda N, Koga I, Koga M, *et al.* Chronic Hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naïve HIV patients in Northern Thailand. *Epidemiol Infect* 2013; 141:1840-8.
 - 8) Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P, Hart CA, Hart II, Munthali C, *et al.* Prevalence of Infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical in-patients in Malawi. *J Infect* 2008;57:72-7.
 - 9) Desalegn Z, Wassie L, Beyene HB, Nihret A, Ebstie YA. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection among pregnant women in resource-limited high endemic setting, Addis Ababa, Ethiopia: implications for prevention and control measures. *Eur J Med Res* 2016;21:16.
 - 10) Kallas E, Huik K, Türk S, Pauskar M, Jögeda EL, Šunina M, *et al.* T cell Distribution in Relation to HIV/HBV/HCV Coinfections and Intravenous Drug Use. *Viral Immunol* 2016;29:464-70.
 - 11) Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, Peirano F, Acuna P, Fuster F, *et al.* Presence of anti-HBc is associated to high rates of HBV resolved infection and low threshold for Occult HBV Infection in HIV patients with negative HBsAg in Chile. *J Med Virol* 2016;88:639-46.
 - 12) Martins S, Livramento A, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C, *et al.* The prevalence of hepatitis B virus infection markers and socio-demographic risk factors in HIV-infected patients in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:552-8.
 - 13) Mudawi H, Hussein W, Mukhtar M, Yousif M, Nemer O, Glebe D, *et al.* Overt and occult hepatitis B virus infection in adult Sudanese HIV patients. *Int J Infect Dis* 2014;29: 65-70.
 - 14) Rusine J, Ondoa P, Asiimwe-Kateera B, Boer KR, Uwimana JM, Mukabayire O, *et al.* High seroprevalence of HBV and HCV infection in HIV-infected adults in Kigali, Rwanda. *PLoS One* 2013;8:e63303.
 - 15) Panigrahi R, Majumder S, Gooptu M, Biswas A, Datta S, Chandra PK, *et al.* Occult HBV infection among anti-HBc positive HIV-infected patients in apex referral centre, Eastern India. *Ann Hepatol* 2012;11:870-5.
 - 16) Chen X, He JM, Ding LS, Zhang GQ, Zou XB, Zheng J. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with human immunodeficiency virus infection in Central China. *Arch Virol* 2013;158:1889-94.
 - 17) Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009; 15(Suppl 6):S13-24.
 - 18) Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Med* 1982;25:19-26.
 - 19) Jang KM, Woo SH, Yun DH, Lee KR, Kwon YO, Tae KH, *et al.* Seroepidemiologic survey on type B viral hepatitis in Incheon area. *Korean J Med* 1983;26:1331-6.
 - 20) Ahn YB, Mah SC. A study on the occurrence of antigen, antibody and epidemiology of hepatitis B in the life insurance company. *J KLIMA* 1986;3:163-9.
 - 21) Jang MK, Lee JY, Lee JH, Kim YB, Kim HY, Lee MS, *et al.* Seroepidemiology of HBV infection in South Korea, 1995 through 1999. *Korean J Intern Med* 2001;16:153-9.
 - 22) Joo KR, Bang SJ, Song BC, Youn KH, Joo YH, Yang SH, *et al.* Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s: survey data of 70,347 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:642-52.
 - 23) Choe BH. The epidemiology and present status of chronic hepatitis B in Korean children. *Korean J Pediatr* 2008;51: 696-703.
 - 24) Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean by literature review. *Korean J Epidemiol* 1992;14:70-8.
 - 25) Kim RK, Ahn BM, Lee DS, Lee KM, Park YM, Lee YS, *et al.* Changes in the positivities of HBsAg and anti-HCV antibody among army draftees in Korea. *Korean J Hepatol* 2000;6:474-80.
 - 26) Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:457-62.
 - 27) Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *Korean J Pediatr* 1995;38:1535-9.
 - 28) Choe YH, Seo JK, Yun JH, Lee HS. Recent changes in prevalence of hepatitis B viral markers in preschool children in Seoul, 1995. *Korean J Pediatr* 1996;39:1254-9.