

Association between Apolipoprotein E Genotype and Treatment Response in Chronic Hepatitis C

Yu Kyung Kim¹, Kyung-Min Lee², Won-Kil Lee²

¹Department of Laboratory Medicine, Yeungnam University College of Medicine,

²Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Hepatitis C virus (HCV) causes a chronic infection, resulting in progressive liver damage. Recent studies have described the protective effect of the apolipoprotein E (ApoE) genotype on liver damage in cases of HCV infection. Their findings were explained by the influence of the ApoE genotype on HCV pathology, which seems to be integrally linked to the process of HCV uptake into hepatocytes. We investigated whether specific ApoE genotypes were associated with the different clinical aspects of HCV infection in patients with chronic HCV.

Methods: From the whole blood of 196 chronic HCV hepatitis patients, the ApoE genotypes were determined by an allele-specific polymerase chain reaction. Several markers, including liver enzymes, platelet counts and HCV viral loads, as well as the radiologic findings, were investigated. In order to estimate the treatment outcome, the sustained virologic response (SVR), early virologic response (EVR) and end-of-treatment response (ETR) were determined

according to the HCV viral loads.

Results: Based on genotyping, 15.8% (n=31) of the patients had the ApoE E4 allele (E2/E4, E3/E4, E4/E4), while 84.2% (n=165) were missing the ApoE E4 allele (E2/E2, E2/E3, E3/E3). Several clinical results of the E4-positive group, including liver enzymes, albumin, platelet counts, HCV viral loads and hepatic coarseness were not significantly different from those of E4-negative group. There were no differences in the SVR, EVR and ETR between patients with the ApoE E4 allele and those without the ApoE E4 allele.

Conclusion: There was no significant effect of the ApoE genotype on the clinical aspects of HCV infection and the anti-viral response, including SVR, EVR and ETR, in chronic HCV hepatitis patients. (*Ann Clin Microbiol* 2013;16:69-74)

Key Words: Apolipoprotein E genotype, Hepatitis C virus, Polymorphism

INTRODUCTION

C형 간염 바이러스(HCV) 감염은 전세계적으로 1억7천만 이상의 유병률을 보이며, 국내에서도 전 국민의 1% 정도가 HCV를 보유하고 있다[1,2]. HCV 감염 시 15-45%의 환자는 급성간염 이후 회복되지만 약 55-85%는 만성간염으로 진행하며, 그 중 일부는 간경변증 및 간세포암을 일으키게 된다. 만성간염에서 간경변증, 이후 간세포암으로 진행되는 것을 줄이기 위해 적극적인 항바이러스 치료를 권고하고 있다[3]. 그러나, C형 간염의 자연 경과가 사람에 따라 매우 다양하게 나타나며, 치료에 따른 부작용이 적지 않아 적절한 치료 대상을 선택하는 것이 중요하다. 만성 C형 간염에서 간경변증으로의 진행을 예측하는 가장 중요한 지표는 간섬유화 소견이지만, 모든 환자에게 간조직 검사를 시행하지는 않고 있다[4]. 일반적으로는 감염 당

시의 연령, 성별, 음주, 인슐린 저항성 및 감염 이환 기간 등이 병의 경과에 영향을 미친다고 알려져 있다[5-7].

HCV가 혈중에서 지단백과 결합하여 간세포의 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 수용체를 통해 간세포 내로 들어가 증식하는 것으로 알려지면서, 지질대사와의 관련성에 대해 여러 연구가 이루어져 왔다[8,9]. 특히, 아포지단백E (apolipoprotein E, ApoE) E4는 HCV와 LDL수용체에 경쟁적으로 결합하기 때문에, ApoE E4가 HCV의 간세포 내 유입을 막아 HCV로 인한 간손상을 줄일 수 있다[10]는 가정하에 최근 ApoE의 유전자형과 HCV 감염으로 인한 여러 간질환의 양상에 대한 연구들이 보고되었다[11-13]. 이처럼 ApoE의 유전자형이 HCV 감염으로 인한 질병의 진행과 경과에 영향을 줄 수 있는 요인 중 하나라면, ApoE 유전자형에 따라 만성 C형 간염의 치료반응에 차이가 있을 수 있다고 생각되었다. 이에 저자들은 만성 C형 간염 환자들의 ApoE 유전자형과 임상소견 및 치료반응을 조사하여 관련성을 분석하였다.

Received 18 September, 2012, Revised 4 December, 2012

Accepted 4 December, 2012

Correspondence: Won-Kil Lee, Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, 50, Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea. (Tel) 82-53-200-5292, (Fax) 82-53-426-3367, (E-mail) leewk@knu.ac.kr

MATERIALS AND METHODS

1. 대상 및 재료

2011년 10월부터 2012년 5월까지 본원소화기내과에 내원한 환자 중 만성 C형 간염으로 진단(진단시점: 1990년 4월-2012년 4월)받은 환자 196명(남 112명, 여 84명)을 대상으로 하였다. 전체 환자 중 28명은 인터페론과 리바비린으로 병합치료하였고, 168명은 대한간학회의 치료가이드라인에 따라[4] 유전자 1형인 경우는 48주간, 유전자 2/3형인 경우는 24주간에 걸쳐 페그인터페론 알파와 리바비린을 병용투여하되 부작용 및 기타 이유로 치료를 도중에 중단하였던 환자들도 모두 포함되었다. 대상자의 전혈을 EDTA 항응고제가 포함된 용기에 채취하여 ApoE 유전자형 분석에 이용하였고, 진단 당시의 진단검사조건

및 영상학적 소견을 수집하였다.

2. 방법

1) ApoE 유전자형의 분석: ApoE 유전자형 분석을 위해 대상자로부터 전혈을 얻었고, 핵산추출키트(QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Crawley, UK)를 이용하여 자동핵산추출장비(QIAcube; Qiagen, Crawley, UK)로부터 핵산을 추출하였다. 추출한 핵산으로 allele-specific 중합연쇄효소반응(Seplex ApoE Genotyping Kit; Seegene, Seoul, Korea)을 시행하여 ApoE 유전자형을 분석하였다.

2) 임상소견의 수집: 대상환자의 진단 당시의 검사소견을 수집하였다. HCV 핵산정량검사, HCV 유전자형, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 알부민,

Table 1. ApoE genotypes of study subjects

	HCV genotype 1	HCV genotype non-1	P*	All patients	Controls [17]	P*
ApoE genotypes, n (%)						
E2/E2	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
E2/E3	7 (7.0)	3 (4.6)		13 (6.6)	20 (10.4)	
E2/E4	1 (1.0)	1 (1.5)		2 (1.0)	1 (0.5)	
E3/E3	77 (77.8)	50 (76.9)	NS	152 (77.6)	147 (76.6)	NS
E3/E4	14 (14.2)	11 (16.9)		28 (14.3)	24 (12.5)	
E4/E4	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (0.5)	0 (0.0)	
Total	99 (100)	65 (100)		196 (100)	192 (100)	

*Pearson χ^2 test.

Abbreviation: NS, not significant.

Table 2. Clinical findings of study subjects at the time of initial diagnosis

	All patients (N)	HCV genotype 1 (N)	HCV genotype non-1 (N)	P
Age (year)*	58.8±11.6 (196)	57.3±11.6 (99)	58.7±11.5 (65)	NS [†]
Sex				
Male	57.1% (112/196) [‡]	62.6% (62/99) [‡]	46.2% (30/65) [‡]	<0.05 [§]
Female	42.9% (84/196) [‡]	37.4% (37/99) [‡]	53.8% (35/65) [‡]	
Radiologic findings				
Coarse echotexture	48.0% (94/153) [‡]	68.8% (53/77) [‡]	55.6% (30/54) [‡]	NS [§]
Fatty liver	33.2% (65/153) [‡]	44.2% (34/77) [‡]	44.4% (24/54) [‡]	NS [§]
Laboratory findings				
AST (U/L)*	71.7±60.1 (193)	72.9±53.9 (96)	73.9±61.6 (65)	NS [†]
ALT (U/L)*	77.2±82.6 (195)	84.2±78.3 (98)	77.9±98.5 (65)	NS [†]
Albumin (mg/dL)*	4.19±0.51 (188)	4.23±0.53 (95)	4.22±0.44 (64)	NS [†]
Cholesterol (mg/dL)*	161.5±31.0 (163)	163.6±30.3 (82)	162.3±27.9 (58)	NS [†]
Platelet count (10 ³ /μL)*	175.8±71.9 (185)	175.4±72.9 (92)	184.8±71.8 (63)	NS [†]
Prothrombin time (%)	90.7±14.6 (120)	90.2±14.1 (65)	91.3±14.9 (35)	NS [†]
HCV RNA (10 ⁶ IU/mL)*	3.72±6.30 (167)	5.22±7.60 (94)	1.78±3.37 (62)	<0.05 [†]
Virologic response				
SVR	48.9% (65/133) [‡]	40.9% (27/66) [‡]	68.1% (32/47) [‡]	<0.05 [§]
EVR	60.4% (84/139) [‡]	62.0% (49/79) [‡]	72.7% (32/44) [‡]	NS [§]
ETR	57.7% (75/130) [‡]	58.0% (40/69) [‡]	71.1% (32/45) [‡]	NS [§]

*Mean±SD; [†]Comparison of HCV genotype 1 versus HCV genotype non-1 using the Student t-test; [‡]Positive number/N; [§]Comparison of HCV genotype 1 versus HCV genotype non-1 using the Pearson χ^2 test.

Abbreviations: SVR, sustained virologic response; EVR, early virologic response; ETR, end of treatment response; NS, not significant.

콜레스테롤, 혈소판수, prothrombin time (PT) 등의 진단검사소견과 컴퓨터 단층촬영 및 복부 초음파 등의 방사선학적 소견을 조사하였다.

3) 치료반응조사: 대상환자의 치료반응을 평가하기 위해 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR), 초기 바이러스 반응(early virologic response, EVR), 치료 종료 반응(end of treatment response, ETR)을 조사하였다. 대한간학회의 가이드라인에 따라 SVR은 치료종료 시점과 치료종료 후 6개월에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것으로, EVR은 치료 후 12주째에 HCV RNA가 소실되는 것, ETR은 치료종료시점에 HCV 핵산이 검출되지 않는 것으로 정의하였다[4].

3. 통계처리

ApoE 유전자형에 따른 임상소견과 치료반응의 차이를 분석하기 위하여 ApoE E4 대립유전자 하나 이상을 포함한 E4 양성군과 포함하지 않은 E4 음성군으로 나누었다. 또한 HCV 유전자형이 항바이러스 치료반응에측인자로 가장 중요하므로 HCV 유전자형에 의한 영향을 배제하기 위해 유전자형 1형군과 1형을 제외한 나머지는 비1형군으로 나누어 각각의 ApoE 유전자형을 살펴보았다. 검사군 간의 검사소견 및 치료반응에 차이가 있는지를 알아보기 위해 Pearson χ^2 검정과 Student *t* 검정 혹은 Mann-Whitney U 검정을 시행하였고, $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 해석하였다.

RESULTS

1. 대상군의 ApoE 유전자형 분포

전체 대상군의 ApoE 유전자형의 분포를 보면 E4 양성군(E2/E4, E3/E4, E4/E4)은 31명으로 전체의 15.8%였고, E4 음성군(E2/E2, E2/E3, E3/E3)은 165명으로 84.2%에 달했다. HCV 유전자형에 따른 ApoE 유전자형의 분포의 차이를 알아보기 위하여 HCV 유전자 1형의 유무에 따라 나눈 두 군을 함께 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다. 전체 대상군의 ApoE 유전자형이 한국인의 ApoE 유전자형과 차이가 있는지를 알아보기 위하여 기존 연구결과[14]를 이용하여 비교하였을 때에도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 대상군의 임상소견 및 치료반응

전체 대상군 및 HCV 유전자 1형의 유무에 따른 두 군(HCV 유전자 1형군, HCV 유전자 비1형군)의 임상적 양상 및 치료반응을 Table 2에 나타내었다. HCV 유전자 1형군에서 남성의 비율(62.6%), HCV 핵산의 양($5.22 \pm 7.60 \times 10^6$ IU/mL) 및 SVR (40.9%)이 HCV 유전자 비1형군에 비해(남성 46.2%, HCV 핵산 $1.78 \pm 3.37 \times 10^6$ IU/mL, SVR 68.1%) 유의한 차이가 있었다.

Table 3. Relationship between ApoE genotypes and clinical findings

	All patients			HCV genotype 1			HCV genotype non-1		
	E4 negative (N)	E4 positive (N)	P	E4 negative (N)	E4 positive (N)	P	E4 negative (N)	E4 positive (N)	P
Age (year)*	58.5±11.4 (165)	60.3±12.6 (31)	NS [†]	56.7±11.3 (84)	60.4±13.4 (15)	NS [†]	58.3±11.5 (53)	60.3±11.6 (12)	NS [†]
Sex									
Male	57.6% (95/165)	54.8% (17/31)	NS [§]	63.1% (53/84)	60.0% (9/15)	NS [§]	56.6% (30/53)	41.7% (5/12)	NS [§]
Female	42.4% (70/165)	45.2% (14/31)	NS [§]	36.9% (31/84)	40.0% (6/15)	NS [§]	43.4% (23/53)	58.3% (7/12)	NS [§]
Radiologic findings									
Coarse echotexture	49.7% (82/130)	38.7% (12/23)	NS [§]	70.8% (46/65)	58.3% (7/12)	NS [§]	58.7% (27/46)	37.5% (3/8)	NS [§]
Fatty liver	32.7% (54/130)	35.5% (11/23)	NS [§]	41.5% (27/65)	58.3% (7/12)	NS [§]	43.5% (20/46)	50% (7/12)	NS [§]
Laboratory findings									
AST (U/L)*	72.9±63.9 (162)	65.5±34.0 (31)	NS [†]	73.7±57.1 (81)	68.7±32.6 (15)	NS [†]	74.8±65.9 (53)	70.0±38.6 (12)	NS [†]
ALT (U/L)*	77.4±87.8 (164)	76.3±47.4 (31)	NS [†]	84.7±83.0 (83)	81.5±46.0 (15)	NS [†]	77.3±106.5 (53)	80.5±53.8 (12)	NS [†]
Albumin (mg/dL)*	4.17±0.53 (157)	4.30±0.44 (31)	NS [†]	4.21±0.54 (80)	4.37±0.44 (15)	NS [†]	4.21±0.45 (52)	4.26±0.40 (12)	NS [†]
Cholesterol (mg/dL)*	160.8±31.8 (137)	165.0±26.9 (26)	NS [†]	164.3±30.8 (69)	159.5±28.0 (13)	NS [†]	160.6±28.9 (49)	171.4±21.0 (9)	NS [†]
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$)*	175.0±73.0 (156)	177.7±68.0 (29)	NS [†]	174.1±72.8 (78)	182.4±75.9 (14)	NS [†]	185.6±73.1 (52)	180.9±68.4 (11)	NS [†]
Prothrombin time (%)*	90.1±15.2 (99)	93.6±10.9 (21)	NS [†]	90.1±14.1 (55)	90.9±14.6 (10)	NS [†]	90.3±16.4 (28)	95.4±6.1 (7)	NS [†]
HCV RNA (10^6 IU/mL)*	3.93±6.63 (140)	2.62±4.12 (27)	NS [†]	5.46±7.93 (80)	3.87±5.38 (14)	NS [†]	1.93±3.67 (51)	1.10±1.03 (11)	NS [†]

*Mean±SD; [†] Mann-Whitney U test; [§] Positive number/N; [‡] Pearson χ^2 test.

Abbreviation: NS, not significant.

3. ApoE 유전자형에 따른 임상소견의 차이

전체환자를 대상으로 하였을 때 E4 양성군의 초음파에서 거친(coarse) 간 실질 소견은 38.7%로, E4 음성군(49.7%)에 비해 다소 낮았으나 통계적 유의성은 없었다. 진단검사에서 AST, ALT 및 HCV 핵산의 양이 E4 양성군에서 더 낮은 경향을, 알부민과 혈소판 수는 더 높은 경향을 나타내었으나, 상기에 기술한 검사를 포함한 모든 임상소견들의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. HCV 유전자 1형군 내의 E4 양성군과 E4 음성군의 임상소견 역시 유의하지는 않았고, 전체 환자군에서와 유사한 양상을 보였다. HCV 유전자 비1형군에서는 E4 양성군의 ALT와 HCV 핵산의 양이 E4 음성군보다 높았고, 혈소판 수는 더 낮았지만 모두 통계학적 유의성은 없었다(Table 3).

4. ApoE 유전자형에 따른 치료반응의 차이

치료반응은 전체환자 중 E4 양성군에서 SVR, EVR이 다소 높았고, E4 음성군에서 ETR이 높은 양상을 보였으나 통계학적으로는 유의한 차이가 없었다. HCV 유전자 1형군과 HCV 유전자 비1형군에서도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

DISCUSSION

ApoE는 299개의 아미노산으로 구성된 단백질로 지질과 지단백의 대사에 관여한다. ApoE 유전자는 염색체 19번에 위치하는데, 유전적 다형성은 3개의 대립형질인 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ 및 $\epsilon 4$ 에 의해 결정된다 이들 대립형질은 E2, E3, E4의 3가지 동형단백(isoprotein)을 만들며 6가지 조합의 형질(E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4)로 발현된다[15]. ApoE는 LDL 수용체, LDL 수용체연관단백(LDL receptor related protein), 초저밀도 지단백(very low density lipoprotein, VLDL) 수용체, apoE 수용체2 등과 같은 LDL 수용체군과 높은 친화력을 가지고 있어 콜레스테롤과 지질을 표적세포에 운반하는 역할을 수행하게 된다. ApoE의 LDL 수용체 결합력은 대립형질에 따라 다른데, E4가 E3보다 높고 E2는 이 둘보다 낮아서 E2형질을 가진 사람의 경우 상대적으로 낮은 혈중 LDL 농도를 보이는 것으로 알려져

있다[16]. ApoE는 LDL 수용체를 통해 간 세포 내로 진입하는 HCV와 경쟁적으로 결합하기 때문에 ApoE의 유전적 다형성이 질병의 경과에 영향을 줄 수 있다고 생각되어 관련 연구들[11,12]이 보고되었다. Wozniak 등[11]은 조직 검사를 통해 간의 손상 정도에 따라 ApoE E4의 대립형질빈도를 평가하였다. 경한 손상일 때 E4 빈도는 20%였고 중한 손상일 때 6.5%로 통계학적으로 유의한 결과를 보여 ApoE E4가 HCV로 인한 간의 손상을 줄일 수 있다고 결론지었다. 다른 연구[12]에서는 HCV 유전자형 1형인 경우, E4 양성일때 E4 음성인 경우보다 SVR이 유의하게 낮다는 결과를 보여주었는데, E4 양성일때 혈중 LDL이 증가하게 되고 이는 항바이러스성 세포면역반응을 억제하여 치료반응이 저조해지는 것으로 추측하고 있었다.

저자들은 간의 손상을 평가하기 위해 ALT, 알부민, 혈소판 수와 같은 진단검사소견과 영상학적 소견을 조사하였다. E4 양성군에서 음성군보다 ALT가 낮은 경향을 보였고, 알부민과 혈소판 수는 다소 높았으며 초음파에서 거친(coarse) 소견의 비율이 낮아 E4 양성군에서 간 손상이 적었다고 생각할 수 있었지만, 상기의 연구[11]처럼 통계학적으로는 유의한 결론을 도출할 수는 없었다. 또한, HCV 유전자형으로 나누어 간 손상 정도의 차이를 보았는데, 1형과 비1형군 모두에서 ApoE 유전자형과 무관한 양상을 보였고, 비1형군에서 E4 양성군의 ALT가 음성군보다 다소 높았으나 역시 유의하지는 않았다.

HCV 유전자형은 항바이러스 치료반응예측인자로 가장 중요한데, HCV 유전자형이 1형이 아닌 경우와 치료 전 HCV 핵산 농도가 낮을 때 SVR이 높다고 알려져 있다[4]. 저자들의 결과에서 HCV 유전자 1형군과 비1형군의 SVR은 각각 40.9%, 68.1% ($P < 0.05$)로, 기존의 결과와 일치하는 것을 알 수 있었다. HCV 핵산의 농도도 1형군에서 높게 나타났고($P < 0.05$), HCV 핵산 농도 역시 중요한 치료반응예측인자라는 기존의 사실을 확인할 수 있었다. 이처럼 HCV 유전자형이 강력한 치료반응예측인자이므로, ApoE의 치료에 대한 영향을 평가하기 위해 HCV 유전자형에 따라 나누어 치료반응을 평가해 보았다(Table 4). HCV 1형군에서는 상기의 연구[12]에서처럼 E4 양성일 때 SVR 36.4%로, E4 음성일 때의 41.8%보다 낮은 것을 알 수 있었다. HCV 비1형군에서는 정반대의 양상을 보여주었

Table 4. Viral response rates to antiviral therapy in chronic HCV infection according to ApoE genotype

	All patients			HCV genotype 1			HCV genotype non-1		
	E4 negative	E4 positive	P*	E4 negative	E4 positive	P*	E4 negative	E4 positive	P*
SVR	47.7% (53/111)	54.5% (12/22)	NS	41.8% (23/55)	36.4% (4/11)	NS	65.0% (26/40)	85.7% (6/7)	NS
EVR	60.0% (72/120)	63.2% (12/19)	NS	61.2% (41/67)	66.7% (8/12)	NS	71.8% (28/39)	80.0% (4/5)	NS
ETR	58.4% (66/113)	52.9% (9/17)	NS	59.3% (35/59)	50.0% (5/10)	NS	70.0% (28/40)	80.0% (4/5)	NS

*Pearson χ^2 test.

Abbreviations: SVR, sustained virologic response; EVR, early virologic response; ETR, end of treatment response; NS, not significant.

는데, E4 양성일 때 SVR 85.7%였고, E4 음성일 때 65.0%였다. 저자들의 결과는 모두 통계학적으로 유의성이 없었지만, ApoE의 유전자형과 HCV 유전자형과의 관련성에 대한 연구는 필요하다고 생각되었다. HCV 유전자형에 따라 바이러스의 LDL 결합력에 차이가 있다고 Kono 등[17]이 주장하였고, ApoE의 유전자형이 LDL 대사에 영향을 주어 E2, E3 및 E4 형질에 따라 혈중 LDL농도에 차이가 있다고 이미 알려져 있지만[16], HCV 유전자형과 ApoE의 유전자형과의 상호 관련성에 대해서는 알려진 바 없다. 이에 대한 연구가 HCV 감염 환자의 다양한 자연경과나, 치료반응을 설명할 수 있는 단서가 될 수도 있을 것이다.

ApoE E4가 HCV의 간내 유입을 막아 간 손상을 지연시킨다는 것을 임상적으로 평가하기 위해서는 만성 C형 간염으로 진행되기 이전 즉, 감염시점부터 전향적으로 연구하는 것이 이상적일 것으로 생각되었으나, HCV 감염 시 병의 진행과정이 매우 느리고 급성기 증상이 없어 실제 감염시기를 알 수 없는 경우가 많기 때문에 본 연구는 만성 C형 간염 환자를 대상으로 선정하게 되었다. 현재 시행되고 있는 대부분 HCV 관련 연구들도 마찬가지로 이러한 제한점으로 인해 후향적으로 진행되거나 전향적이라도 병의 진행과정에 비교해서 상대적으로 단기간 동안 시행되는 한계를 가지고 있다. 본 연구는 만성 C형 간염으로 진단된 환자 중에서도 현재의 내원 환자를 대상으로 하였기에 대상군의 진단시점이 달라 모든 환자에서 HCV 핵산 정량검사나 HCV 유전자형 검사를 시행하지 못한 것을 포함하여 임상소견의 수집에 한계가 있었고, 이로 인해 통계에 포함되는 수가 일정하지 못했다. 뿐만 아니라, 간 조직 검사로 직접적인 간 손상 정도를 평가하지 못했으며, 치료지침도 완벽하게 통일하지 못하였다. 또한, 만성 C형 간염 진단 이후 경과를 평가하는 기간이 환자마다 다르고, 병의 진행이 빨라 사망하거나 치료를 포기한 환자들이 포함되지 않아 SVR 등의 치료반응을 해석하는 데에 한계점을 지니고 있다. ApoE E4의 빈도가 낮아 E4 양성군의 수를 충분히 포함시키지 못한 점도 결과에 영향을 주었으리라 생각되었다.

본 연구는 국내의 만성 C형 간염 환자의 ApoE 유전자형을 조사하여 유전자형의 차이에 따른 임상양상과 치료반응의 차이를 살펴봄으로써 ApoE 유전자형이 병의 진행경과와 치료반응을 예측할 수 있는 지표인지를 평가하고자 하였고, HCV의 유전자형이 ApoE 유전자형과 상호작용에 대해 연구할 필요성을 제시하였다. 따라서 본 연구의 한계점을 보완하고, 관련된 후속 연구들이 뒷받침된다면, 아직 밝혀지지 못한 HCV 감염의 다양한 양상을 설명하는 데에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

ACKNOWLEDGMENTS

본 연구는 2011년 대한임상미생물학회 연구비 지원에 의한 것임.

REFERENCES

1. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
2. Kim YS, Pai CH, Chi HS, Kim DW, Min YI, Ahn YO. Prevalence of hepatitis C virus antibody among Korean adults. *J Korean Med Sci* 1992;7:333-6.
3. Kim YJ. The management of chronic hepatitis C. *Korean J Med* 2009;77:275-81.
4. The Korean Association for the Study of the Liver. Practice guideline for management of hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2004;10(Suppl):S101-5.
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
6. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239-47.
7. McCaughan GW and George J. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2004;53:318-21.
8. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12766-71.
9. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428-34.
10. Kuhlmann I, Minihane AM, Huebbe P, Nebel A, Rimbach G. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. *Lipids Health Dis* 2010; 9:8.
11. Wozniak MA, Itzhaki RF, Faragher EB, James MW, Ryder SD, Irving WL; Trent HCV Study Group. Apolipoprotein E-epsilon 4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology* 2002;36:456-63.
12. Mueller T, Gessner R, Sarrazin C, Graf C, Halangk J, Witt H, et al. Apolipoprotein E4 allele is associated with poor treatment response in hepatitis C virus (HCV) genotype 1. *Hepatology* 2003;38:1592; author reply 1592-3.
13. Price DA, Bassendine MF, Norris SM, Golding C, Toms GL, Schmid ML, et al. Apolipoprotein epsilon3 allele is associated with persistent hepatitis C virus infection. *Gut* 2006;55:715-8.
14. Ryu HG and Kwon OD. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with age at onset or MMSE of Parkinson's disease in a Korean study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:615-7.
15. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
16. Robertson FW and Cumming AM. Effects of apoprotein E polymorphism on serum lipoprotein concentration. *Arteriosclerosis* 1985;5: 283-92.
17. Kono Y, Hayashida K, Tanaka H, Ishibashi H, Harada M. High-density lipoprotein binding rate differs greatly between genotypes 1b and 2a/2b of hepatitis C virus. *J Med Virol* 2003;70:42-8.

=국문초록=

만성 C형 간염에서 아포지단백E 유전자형과 치료반응과의 관련성¹영남대학교 의과대학 진단검사의학교실, ²경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실김유경¹, 이경민², 이원길²

배경: C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV)는 점진적인 간 손상을 야기하는 만성감염의 원인이다. 최근 HCV가 간 세포내로 유입되는 과정과 관련하여 아포지단백E (apolipoprotein E, ApoE)의 유전자형이 HCV 병리작용에 영향을 주게 되어 HCV 감염시 간손상을 막아줄 수 있다는 연구들이 보고되었다. 저자들은 만성 C형 간염 환자들의 ApoE 유전자형과 HCV 감염과 관련된 임상양상을 조사하여 연관성을 분석하였다.

방법: 196명의 만성 C형 간염 환자들의 전혈로 allele specific 중합효소연쇄반응을 이용해 ApoE 유전자형을 분석하였다. 간 효소, 혈소판 수 및 HCV 바이러스 양과 같은 여러 검사결과와 방사선학적 소견을 조사하였고, 치료반응평가를 위해 HCV 바이러스 양을 기준으로 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR), 초기 바이러스 반응(early virologic response, EVR) 및 치료 종료 반응(end of treatment response, ETR)을 판정하였다.

결과: 전체 대상군의 ApoE 유전자형의 분포는 E4 양성군(E2/E4, E3/E4, E4/E4)이 31명으로 전체의 15.8%였고, E4 음성군(E2/E2, E2/E3, E3/E3)은 165명으로 84.2%였다. E4 양성군의 간 효소, 알부민, 혈소판수, HCV 바이러스 양 및 간의 거친 소견과 같은 임상결과들은 E4 음성군과 유의한 차이가 없었고, SVR, EVR 및 ETR 역시 두 그룹 간의 차이가 없었다.

결론: 만성 C형 간염환자에서 ApoE 유전자형은 HCV 감염의 임상양상과 SVR, EVR 및 ETR과 같은 치료반응에 유의한 영향이 없었다. [Ann Clin Microbiol 2013;16:69-74]

교신저자 : 이원길, 700-721, 대구시 중구 삼덕2가 50
 경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실
 Tel: 053-200-5292, Fax: 053-426-3367
 E-mail: leewk@knu.ac.kr