

## B형 간염의 만성화 및 간세포암 발생과 Interleukin-12 유전자 다형성

아주대학교 의과대학 소화기내과학교실, 간 및 소화기질환 유전체 연구센터, DNA link<sup>1</sup>

\*박진선 · 정재연 · 강준구 · 조진희 · 유수경 · 이종은<sup>1</sup> · 조성원

**목적 :** B형 간염 바이러스 (hepatitis B virus; HBV) 감염은 다양한 임상 경과를 갖는다. HBV 감염의 자연경과의 다양성의 원인으로 유전자 다형성을 포함한 숙주 요인을 들 수 있으며, 사이토카인은 숙주 면역능에 중요한 역할을 한다. interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )는 B형 간염 바이러스에 감염된 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있고, 몇몇 연구에서는 HBV 감염후 바이러스 제거 및 만성 간염의 진행에 연관이 있는 것으로 보고되었다. Interleukin (IL)-12는 주로 항원제공세포에서 생성되는 염증성 사이토카인으로, NK 세포 및 T 세포를 활성화시켜 IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도하는 것으로 알려져 있다. IFN- $\gamma$ 의 분비를 유도하고 조절하는 상위 단계의 사이토카인인 IL-12 유전자의 유전자 다형성 (single nucleotide polymorphisms, SNP)과 HBV 감염 후의 자연 경과와 연관성은 아직 조사된 바가 없다. 본 연구는 HBV 감염 후의 자연 경과 및 간세포암 발생과 IL-12A 유전자 다형성과의 상관성에 대해 알아보고자 하였다. **대상 및 방법 :** 2002년 3월부터 2004년 12월까지 아주대병원 소화기 내과 외래를 내원한 HBV 만성화군 730명과 HBV 감염 후 자연 회복된 HBV 제거군 320명을 포함하여 총 1,050명을 대상으로 하였다. B형 간염의 만성화와 IL-12A의 유전자 다형성과의 관련성을 조사하기 위하여, HBV 만성화군과 HBV 제거군의 IL-12A SNP 및 haplotype에 따른 차이를 비교 분석하였고, 간세포암 발생과 IL-12A의 유전자 다형성과의 관련성을 조사하기 위하여, HBV 만성화군을 간세포암군과 비간세포암군으로 나누어 IL-12A SNP 및 haplotype에 따른 차이를 비교 분석하였다. **결과 :** IL-12A의 SNP는, IL-12A 유전자 번역 시작 부위로부터 +6400, +6624, +7003 부위에서 조사하였다. 대상 환자를 HBV 만성화군과 HBV 제거군으로 분류하고, IL-12A SNP와 HBV 만성화와와의 관련성을 조사한 결과 IL-12A exon 7 +6400 및 +6624 두 부위 및 3' UTR +7003 한 부위의 SNP는 HBV 만성화군과 HBV 제거군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 만성화 관련성 조사에서도 양군 간에 통계적으로 유의한 차이점은 관찰되지 않았다. IL-12A SNP와 간세포암과의 관련성을 조사한 결과 각각의 SNP 및 +6400/+6624/+7003 haplotype에 따른 HBV 감염 후 간세포암 발생과의 연관성도 관찰되지 않았다. **결론 :** IL-12A SNP 및 haplotype은 HBV 간염 진행 및 간세포암 진행과는 무관함을 알 수 있었다. HBV 감염의 자연 경과에서 숙주의 유전적 인자의 중요성을 인지하고, 향후 환자의 유전적 소인에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 판단된다.

## B형만성간염 환자에서 라미부딘 치료 반응군과 무반응군의 HBc Ag 유무와 염색양상의 차이

포천 중문 의과 대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

\*시계동 · 황성규 · 황일준 · 최주현 · 윤재호 · 박웅 · 김광일<sup>1</sup> · 권창일 · 홍성표 · 박필원 · 임규성

**서론 :** B형만성간염 환자에서 HBc Ag이 조직 내에 발견되지 않는 것은 활발한 면역 활동에 의해 바이러스의 증식이 억제되는 것을 반영한다. 또한, 핵 내에 있던 HBc Ag이 세포질 내로 이동하는 것은 활동성 간염과 간세포의 재생을 의미한다. 따라서, 치료 전 B형만성간염 환자에서 조직 내에 HBc Ag의 유무와 발견 양상을 알아보는 것이 치료 반응을 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. **대상 및 방법 :** 간 조직 생검을 시행한 42명(남자 22명, 여자 20명, 평균 연령 38세)의 B형만성간염 환자를 대상으로 HBc Ag에 대한 항체를 이용하여 간 조직 내의 HBc Ag의 유무와 염색 양상을 조사하였다. 이 중 12 주간 라미부딘을 투여한 33명과 24주간 투여한 32명에 대해 라미부딘에 대한 치료반응과 HBc Ag의 유무 및 염색 양상과의 상관관계를 조사하였다. 치료 후 바이러스의 농도가 DNA  $10^3$  copies/mL 이하일 때 바이러스 반응이 있다고 정의하였다. **결과 :** 치료 반응군과 무반응군은 12주에 25명, 7명, 24주에 28명, 4명이었다. HBc Ag이 발견되지 않은 환자 수는 5명이었고, 이들 모두가 12주와 24주에 치료반응군에 속하여, HBc Ag이 발견된 환자들보다 치료에 대한 반응이 좋았으나 통계학적으로는 의미가 없었다. 또한, HBc Ag의 염색양상을 세포질 염색형과 세포질 및 핵내 혼합 염색형으로 구분하였을 때, 36 주에 HBc Ag이 발견된 치료반응군 17명 중 세포질 염색형 10명, 혼합 염색형이 7명 이었고, 치료무반응군 6명이 모두 혼합 염색형 양상을 보여 통계학적으로 유의하게 세포질 염색형에서 치료에 대한 반응이 좋았다( $p<0.05$ ). HBc Ag 발견군(37명)에서 무발현군(5명)보다 간 조직 생검상 문맥주변부 염증이 심하였고(3.5와 2.8,  $p<0.05$ , HAI scoring system), 세포질 염색형에서 혼합 염색형보다 섬유화 정도가 심하였다(2.6과 2.0,  $p<0.05$ , HAI scoring system). **결론 :** HBc Ag의 발견 유무와 염색양상은 라미부딘에 대한 치료 반응을 예측하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.