

B형간염바이러스 및 C형간염바이러스의 표식자 양성율과 원발성 간세포 암의 연관성에 대한 환자-대조군 연구

안형식¹ · 김민호² · 김영식³ · 김정순²

고려대학교 의과대학 예방의학교실¹, 서울대학교 보건대학원², 서울 중앙병원 가정의학과³

= Abstract =

A Case-Control Study on Association Between Hepatocellular Carcinoma and Infection of Hepatitis B and Hepatitis C Virus

Hyeong Sik Ahn¹, Min Ho Kim², Young Sick Kim³, Joung Soon Kim²

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Korea University¹, School of Public Health,
Seoul National University², Department of Family Medicine, Seoul Chung-Ang Hospital³*

To investigate the association between hepatocellular carcinoma(HCC) and infection of hepatitis B virus(HBV) and hepatitis C virus(HCV) in an HBV endemic area, a case-control study of 254 patients with HCC and of 1,270 age and sex matched health control subjects was done. Among the 254 HCC patients 166(65.4%) were positive for hepatitis B surface antigen(HBsAg), 49(19.3%) were positive for HCV antibody (anti-HCV Ab). The crude odd ratio of patients with HBsAg was 36.1(95% CI :22.4-58.2) and with anti-HCV Ab was 9.0(95% CI :5.5-14.6). In an analysis, which HBsAg(-), HBcAb(-), anti-HCV Ab(-) group was chosen as referent group, odd ratio of HBsAg(+) group was 14.4(95% CI: 7.2-28.9) and of anti- HCV Ab(+) was 10.7(95% CI: 2.9-40.0). Odd ratio of anti-HCV Ab(+), HBsAg(+) group and anti-HCV Ab(+), HBsAg(-), HBcAb(+) group for HCC were elevated to 27.3(95% CI : 9.0-82.9) , 15.9(95% CI:7.1-35.8) respectively. The odd ratio of anti-HCV Ab(-), HBsAg(-), HBcAb(+) group was 2.4(95% CI : 1.1-5.0).

These result suggested that HBV and HCV were associated with HCC. In HBV endemic area patients with HBcAb alone should be considered risk group for HCC.

Key words : Hepatocellular carcinoma, Odd ratio, Hepatitis B surface antigen, Hepatitis B core antibody, Hepatitis C antibody

I. 서론

원발성 간세포 암은 세계적으로 흔한 악성종양이며, 특히 우리나라를 포함한 극동 아시아와 아프리카 지역에서 더욱 흔한 질환이다. 이들 지역은 B형간염바이러스의 감염율이 높은 지역적 특성을 보이고 있어, 일찍이 B형간염바이러스와 원발성 간세포암 발생에 대한 많은 연구가 시행되었다.

원발성 간세포 암의 발생은 여타의 악성 종양과 마찬가지로 유전적 원인과 환경적 요인이 복합적으로 작용한다. 환경적 요인으로는 Aflatoxin B1, Clonorchis sinensis, Alcohol, Smoking, Chemical carcinogen, Hormone, Hemochromatosis 및 간염바이러스감염 등(문영명 1993)이 가능한 원인적 요인으로 제시되고 있다.

원발성 간세포 암의 원인적 인자로서 B형간염바이러스에 대한 역학적 근거로는 첫째 원발성 간세포 암 환자 중에서 B형간염바이러스 표면항원 양성율이 높고(Maupas 1975 : Trichopoulos 1978), 둘째 B형간염의 유병율이 높은 지역에서 원발성 간세포 암 발생 빈도가 높으며, 셋째 극동 아시아와 아프리카 같은 B형간염 만연지역에서는 원발성 간세포 암 환자의 B형간염바이러스 표식자 양성율이 60%-90%인 반면 서구와 같은 B형간염 비만연지역에서의 원발성 간세포 암 환자의 B형간염바이러스 표면항원 양성율은 10-20%에 불과하며, 넷째 B형간염바이러스 표면항원 양성인 간경변증 환자군에서 B형간염바이러스 표면항원 음성인 간경변증 환자군보다 원발성 간세포 암의 발생율이 높다(Blumberg 1982)는 사실들이 주목 되어왔다. 이러한 역학적 특성 이외에, 분자 생물학적 연구에서도 원발성 간세포 암 환자의 암세포에서 B형간염바이러스 항원 및 DNA 조립(INTERGRATION)이 발견되어(Rijntes et al. 1985 : Miller et al. 1985 : Shafritz et al. 1982 : Brechot et al. 1981 : Brechot et al. 1980 : Edman et al. 1980 : Okuda et al. 1992), B형간염바이러스의 원발성 간세포 암의 원인적 연관성에 대한 근거가 제시되었다.

한편, B형간염바이러스 표면항원과 항체가 모두 음성이고 핵항체만 단독으로 양성인 만성 간질환 환자에서 B형간염바이러스의 존재가 밝혀지고(이효석 등 1992), B형간염바이러스 표면항체가 양성이라도 핵항체의 고역가 양성자는 바이러스 증식이 이루어진다는 연구(Omata et al. 1978)결과들은 B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체가 모두 음성이더라도 B형간염바이러스 핵항체가 양성일 경우는(이하 B형간염바이러스 핵항체 단독 양성자라 함) 원발성 간세포 암 발생의 위험성이 증가할 수 있음을 시사하였다. 그러나 이러한 사실들은 분자 생물학적 수준에서만 확인되고 있을 뿐이어서 다수의 환자군을 대상으로 한 B형간염바이러스 핵항체만 양성인 환자들의 교차비에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

한편, 미국이나 유럽에서는 원발성 간세포 암 환자의 일부에서만 B형간염바이러스에 감염된 흔적이 있으며 일본에서도 점차로 B형간염바이러스와 관련되지 않은 원발성 간세포 암의 발생이 증가되고 있다고 보고되었다. (Austin et al. 1986, Okuda et al. 1987) 따라서 비A 비B 간염바이러스의 역할에 대해 관심이 집중되던 중 1989년 Choo(1989)등에 의해 C형간염바이러스의 유전자적 구조가 밝혀지고, C형간염바이러스 일부의 항원을 이용하여 환자의 혈청 내에 존재하는 C형간염바이러스에 대한 항체를 측정하는 것이 가능해짐에(Kuo et al. 1989)따라, 원발성 간세포 암에서 C형간염바이러스의 원인적 역할에 대한 역학적 연구가 활발히 이루어지고 있다. 지역마다 또는 보고자마다 원발성 간세포 암에서 C형간염바이러스 항체 양성율 및 교차비는 차이를 보이고 있다. 즉 Dazza (1993) 등은 간세포 암 환자와 건강인과의 비교연구에서 C형간염바이러스 항체 양성율의 차이를 발견할 수 없었던 반면 Tanaka(1991) 등은 교차비를 52.3으로 보고하였다.

우리 나라에서도 C형간염바이러스 양성율은 원발성 간세포 암 환자 중에서는 9-29%(이정녀 등 1991 : 황이숙 등 1992 : 박성민 등 1993 : 강명서 등 1991), 건강인 중에서는 1%(김재룡 등 1990 : 정화룡 등 1991 : 김

상인 등 1990: 이정녀 등 1991) 전후로 보고되고 있다. 그러나 우리 나라는 원발성 간세포 암의 만연지역임에도 불구하고 그 동안 국내에서 이루어진 원발성 간세포 암과 B형간염바이러스 및 C형간염바이러스에 관한 연구들은 대개 빈도 조사에 국한되어 있고 환자-대조군 연구는 충분하지 못해 교차비를 추정하기에는 미흡한 실정이다.

따라서 한국인을 대상으로 B형간염바이러스 표면항원 양성자와 B형간염바이러스 핵항체 단독 양성자 및 C형간염바이러스 항체 양성자의 교차비를 추정하여 원발성 간세포 암과의 연관성을 검증하는 것이 필요하며, B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체 모두 양성인자의 교차비를 구하여 두 요인이 원발성 간세포 암 발생에 미치는 양태를 파악하는 것이 필요하리라 생각된다.

II. 연구의 대상 및 방법

1992년 1월부터 1993년 8월까지 서울에 위치한 4개의 3차병원에서 원발성 간세포 암으로 진단받은 환자를 대상으로 의무기록을 검토하여 연령, 성별 및 B형간염바이러스 표식자와 C형간염바이러스 표식자에 대한 정보를 수집하였다. 원발성 간세포 암의 진단 기준은 첫째, 조직학적 검사나 경피적 세침흡인술에 의한 세포학적 검사로 확진된 환자. 둘째, 혈관조형술에서 원발성 간세포 암의 특징적인 소견을 보이며 LIPIODOL 흡착이 있었던 환자. 셋째, 초음파 검사, 컴퓨터 단층촬영, 자기공명촬영 등에서 원발성 간세포 암의 소견을 보이고 혈청 α FP(alpha Fetoprotein)이 400ng/ml 이상으로 증가된 환자로 하였다. 이러한 진단기준으로 선정된 376명의 환자 중 B형간염바이러스 표면 항원과 C형간염바이러스 항체에 대한 검사가 부분적으로 누락된 122명은 연구 대상에서 제외하여 최종적으로 254명을 대상으로 하였다. 환자군을 선정할 후 서울에 위치한 1개의 3차병원에서 1992년 1월부터 1993년 8월까지 시행된 건강검진 수진자 11,104명의 의무기록을 이용하여, 환자군과 성별, 연령(1세 이내)을 1:5

로 짝짓기 하여 1,270명을 정상 대조군으로 선정하였다. 환자군과 대조군 모두에서 B형 간염바이러스 표면항원과 항체 및 G형 면역 글로블린 핵항체 측정은 방사면역측정이나 효소 면역측정방법으로 이루어졌으며 C형간염바이러스 항체는 Abbott사 2세대 효소면역측정방법으로 이루어졌다.

분석을 위해 환자군과 대조군에 대한 각 항원 및 항체의 양성여부를 이분변수로 코딩(coding)하였으며, 종속변수 간암에 대한 독립변수로 이용하였다. 우선 각 독립변수별 단변량 분석에서 성별과 연령으로 짝지은 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 이용하여 조 교차비(crude odds ratio)를 구하였다. 다변량 분석을 위한 모델설정에서는 다음과 같은 점들을 고려하였다. 즉, B형간염바이러스 표면항원, B형간염바이러스 핵항체, C형간염바이러스 항체는 서로 완전히 독립적이라고 할 수 없으며, 이들 변수의 조합으로 이루어지는 각각의 조건에 따라서 상승 및 부가 작용을 충분히 예상할 수 있는 점, 임상적으로는 이들 3가지 표지자로 이루어지는 각 조합별 환자군 각각에 대한 위험도를 아는 것이 각 표지자별 위험도를 아는 것보다 더 중요한 점, 그리고 이들 표지자 외에 B형간염 항체의 유무가 혼란변수(confounder)로 작용할 수 있는 점, 그리고 성별과 나이로 짝지은 자료라는 점들이 동시에 고려되어야 하였다. 따라서 B형간염바이러스 표면항원, B형간염바이러스 핵항체, C형간염 바이러스 항체의 3가지 표식자로 이루어지는 조합들을 하나의 변수로 취급한 후, 이를 지시변수(indicator variable, dummy variable)로 설정하여 이들 모든 표지자가 음성인 군을 기본으로 각 조합군별 상대위험도(odds ratio)를 추정하였는데, 이때 다변량 분석으로 성별과 나이, B형간염항체 유무를 보정하였다. 다만, 최대우도함수(maximum likelihood function)를 얻기 위해서 이때는 비조건부 로지스틱 회귀모델(unconditional logistic regression model)을 사용하였는데 첫째, 자료의 대상 수가 비교적 크고, 둘째, 짝짓기 변수인 성별과 나이를 모두 보정을 위한 변수로 사용하였기 때문에 조건부 로지스틱 회귀모델(conditional

logistic regression model)로 이루어진 결과와 큰 편이(bias)는 없을 것으로 사료된다(유근영, 1996). 이상의 분석은 모두 EGRET(peccan ver 0.26.6)과 SAS(ver 6.11)를 사용하여 분석하였다.

III. 결 과

1. 성별 연령별 분포

환자군의 연령별 분포는 23세부터 78세까지이며, 평균 연령은 53.4세(표준편차; 9.9)이었다. 환자군에서 50세부터 59세군이 102명(40.2%)으로 가장 많았고 40세부터 49세군이 63명(24.8%), 60세 이상군이 62명(24.4%), 40세 미만군이 27명(10.6%)이었다. 남,녀 성별은 남자 218명, 여자 36명으로 약 6.1:1의 분포를 보였으며 남자의 평균 연령은 53.1세(표준편차; 9.8), 여자의 평균 연령은 55.0(표준편차; 10.4)세이었으며 대조군도 연령, 성별에서 큰 차이 없었다(표 1).

환자군에서 B형간염바이러스 표면항원 양성군의 평균 연령은 50.3세로 C형간염바이러스 항체 양성군의 평균 연령 61.7세와 비교하여 낮은 양상을 보였다(p<

0.001). B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체 모두 양성인 군의 평균 연령은 51.6세이었으며, 모두 음성인 군의 평균 연령은 56.8세였다. 대조군에서도 B형간염바이러스 표면항원 양성군의 평균 연령은 48.9세로 C형간염바이러스 항체 양성군의 평균 연령 60.0세보다 낮았다. B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체가 모두 음성인 군의 평균 연령은 53.5세이었으며 각 군의 평균 연령은 환자군과 대조군간에 차이를 보이지 않았다(표 2).

원발성 간세포 암으로 진단되었으나 B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체 검사가 시행되지 않아 누락된 122예의 평균 연령은 52.4세(표준편차: 8.9)였으며 남녀비는 6.6:1의 분포를 보여 환자군과 차이를 보이지 않았다.

환자군에서 조직검사나 세포학적검사가 시행된 경우는 66명 이었으며 이들의 평균연령은 52.5세이며 B형간염바이러스 표면항원 양성자는 46명(69.7%), C형간염 바이러스 항체 양성자는 10명(15.2%)으로 조직 검사나 세포학적 검사를 시행하지 않은 환자군과 큰 차이 없었다.

표 1. 성별, 연령별 분포

성별	연령 (세)	환자군(n=254)		대조군(n=1270)	
		No	백분율	No	백분율
남	< 40	23	10.6	115	10.6
	40 ~ 49	55	25.2	276	25.3
	50 ~ 59	89	40.8	444	40.7
	≥ 60	51	23.4	255	23.4
소계		218	100	1090	100
평균연령		53.1		53.1	
여	< 40	4	11.1	20	11.1
	40 ~ 49	8	22.2	40	22.2
	50 ~ 59	13	36.1	65	36.1
	≥ 60	11	30.6	55	30.6
소계		36	100	180	100
평균연령		55.0		55.0	
합계		254		1270	
평균연령		53.4		53.4	

표 2. B형간염바이러스 표면항원 및 C형간염바이러스 항체 양상에 따른 간세포암 환자군과 대조군의 평균연령

표식자 상태	환자군(n=254)			대조군(n=1270)		
	No	평균연령	표준편차	No	평균연령	표준편차
HBsAg(-), anti-HCV Ab(-)	48	56.8	10.8	1165	53.5	9.8
HBsAg(+), anti-HCV Ab(-)	157	50.3	8.7	71	48.9	9.4
HBsAg(-), anti-HCV Ab(+)	40	61.7	7.1	34	60.0	8.5
HBsAg(+), anti-HCV Ab(+)	9	51.6	7.9	0	—	—

HBsAg : B형간염바이러스 표면항원, anti-HCV Ab : C형간염바이러스 항체

표 3. 간세포암 환자군과 대조군의 B형간염바이러스 및 C형간염바이러스 표식자 분포

표식자 상태	환자군 No (n=254)	대조군 No (n=1270)
HBsAg(-), anti-HCV Ab(-)	48(18.9%)	1165(91.7%)
HBsAb(-)	32	252
HBcAb(-)	8	129
HBcAb(+)	24	123
HBsAb(+)	15	913
HBcAb(-)	1	196
HBcAb(+)	10	717
HBcAb(?)	5	0
HBsAg(-), anti-HCV Ab(+)	40(15.7%)	34(2.7%)
HBsAb(-)	27	10
HBcAb(-)	3	2
HBcAb(+)	12	8
HBcAb(?)	12	0
HBsAb(+)	13	24
HBcAb(-)	0	6
HBcAb(+)	8	18
HBcAb(?)	5	0
HBsAg(+), anti-HCV Ab(-)	157(61.8%)	71(5.6%)
HBsAg(+), anti-HCV Ab(+)	9(3.5%)	0

2. B형간염바이러스 표면항원 및 C형간염바이러스 항체 양성률과 교차비

표 3은 환자군과 대조군의 B형간염바이러스 표식자 양성률과 C형간염바이러스 항체 양성률을 표시하였다. 환자군의 B형간염바이러스 표면항원 양성자와 C형간염바이러스 항체 양성자는 각각 166명(65.4%), 49명(19.3%)이었으며, 대조군의 B형간염바이러스 표면항원 양성자와 C형간염바이러스 항체 양성자는 각각 71명(5.6%), 34명(2.7%)이었다. B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체가 모두 양성인자는 환자군에서 9명(3.5%)인 반면 대조군에서는 한 명도 없었다. B형간염바이러스 표면항원과 C형간염바이러스 항체 모두 음성인 경우는 대조군에서 1,165명

(91.7%)이었으나 환자군에서는 48명(18.9%)에 불과하였고, 이들중 B형간염바이러스 핵항체 양성자는 대조군에서 840명이었으며 환자군에서는 34명이었다. (표 3)

B형간염바이러스 표면항원 양성군의 조 교차비는 36.1(95% CI: 22.4-58.2)이며 C형간염 바이러스 항체 양성자의 조 교차비는 9.0(95% CI: 5.5-14.6)이었다. (표 4)

B형간염바이러스 표면항원, B형간염바이러스 핵항체, C형간염 바이러스 항체가 모두 음성인 군을 기준으로 한 교차비는 다음과 같다. B형간염바이러스 핵항체만 양성인 조합군의 교차비는 2.4(95% CI: 1.1-5.0)이었으며, B형간염바이러스 표면항원과 B형간염바이

표 4. B형간염바이러스 표면항원 양성자와 C형간염 바이러스 항체 양성자의 간세포암에 대한 조 교차비

표식자	회귀계수	P 값	교차비(95%신뢰구간)
HBsAg	3.586	<0.001	36.1(22.4-582)
anti HCV Ab	2.194	<0.001	9.0(5.5-14.6)

러스 핵항체가 양성이고 C형간염 바이러스 항체가 음성인 군의 교차비는 14.4(95% CI: 7.2-28.9)이었다. 또한 C형간염 바이러스 항체만 양성인 군의 교차비는 10.7(95% CI: 2.9-40.0)이었으며, C형간염 바이러스 항체가 양성이면서 B형간염바이러스 핵항체가 양성인 군의 교차비는 15.9(95% CI: 7.1-35.8), C형간염 바이러스 항체가 양성이면서 B형간염바이러스 표면항원과 핵항체가 양성인 군의 교차비는 27.3 (95% CI: 9.0-82.9)이었다.(표 5)

IV. 고 찰

원발성 간세포 암은 세계적으로 흔한 악성종양으로 미국이나 서유럽 등에서는 비교적 드문 질환이나 우리 나라를 포함한 아시아나 아프리카 지역에서는 발생 빈도가 매우 높은 질환이다(Kuhnl et al. 1989). 우리 나라 사망자료에 의하면, 원발성 간세포 암은 암으로 인한 사망 원인 중에서 위암 다음으로 많은 것으로 되어 있다(경제기획원 조사통계국 1991).

이러한 원발성 간세포 암의 발생 빈도의 차이는 B형간염바이러스 이환율 분포와 밀접한 관계를 보이고 있다. 많은 역학적 연구 결과들에 의해 B형간염바이러스와 원발성 간세포 암 발생의 원인적 연관성이 제시되었는데 이에 대한 개괄적인 근거로는 원발성 간세포 암에서 B형간염바이러스 표면항원 양성율이 높거나 교차비가 높고, B형간염바이러스 만연지역에서 원발성 간세포 암의 빈도가 높게 나타나며 B형간염바이러스 표면항원 보유자에서 원발성 간세포 암의 발생 빈도가 정상인보다 17-223배나 높았다는 전향적 연구의 결과(Beasley et al. 1981; Chen et al. 1993) 등이 있다. 간경변증 환자와 원발성 간세포 암 환자에서 B형간염바이러스 표면항원 양성율을 비교한 연구에서는 원발성 간세포 암환자에서 높은 양성율을 보여, B형간염바이러스가 간경변증을 일으키고 원발성 간세포 암은 간경변증에 의한 것이라는 견해보다는 B형간염바이러스가 보다 직접적인 발암 기전에 작용할 것이라는 결과를 얻었다.(Blumberg 1982)

최근에 유전자 염기 서열 분석법을 통한 연구 결과에서 원발성 간암 세포에서 B형간염바이러스의 조립된 DNA의 존재가 확인되어 유전자 수준에서의 발암 기전의 근거를 제시하였다(Brechet et al. 1981; Edman et al. 1980; Okuda et al. 1992; Lai et al. 1990). 한편 Shafritz 등(1981)은 B형간염바이러스에 감염된지 2년 이내의 보균자에서는 조립된 DNA를 발견할 수 없었으나 8년 이상된 보균자에서는 조립된

표 5. B형 및 C형간염바이러스 표식자 양성자의 간세포암에 대한 교차비(95%신뢰구간)

표식자 상태	환자군 (N=177)	대조군 (N=1269)	교차비	95% 신뢰구간
HBsAg(-), anti-HCV Ab(-), HBeAb(-)	9	325	1	-
HBsAg(-), anti-HCV Ab(-), HBeAb(+)	3	8	2.4	1.1- 5.0
HBsAg(-), anti-HCV Ab(+), HBeAb(-)	34	840	10.7	2.9-40.0
HBsAg(-), anti-HCV Ab(+), HBeAb(+)	20	26	15.9	7.1-35.8
HBsAg(+), anti-HCV Ab(-), HBeAb(+)	106	70	14.4	7.2-28.9
HBsAg(+), anti-HCV Ab(+), HBeAb(+)	5	0	27.3	9.0-82.9

* HBsAg(+), anti-HCV Ab(+), HBeAb(-)인 경우는 환자군, 대조군 모두 0명임.

HBsAg(+), anti-HCV Ab(-), HBeAb(-)인 경우는 환자군 2명 대조군 1명이며 분석에서 제외함.

** adjusted variable : age, sex, HBsAb by logistic regression

DNA가 발견되어 감염 상태가 지속되면서 조립이 이루어진다고 하였으며 B형간염바이러스 표면항체가 양성인 환자의 암세포에서도 일부 조립된 DNA가 존재한다고 하여 B형간염바이러스의 중요성을 강조하였다.

한편 미국이나 유럽에서는 원발성 간세포 암환자 중 일부에서만 B형간염바이러스 표식자가 발견되며 (Austin et al. 1986) 일본에서는 수혈후성 감염의 병력이 있거나 B형간염바이러스 표식자를 발견할 수 없는 원발성 간세포 암 환자가 증가됨에 따라(Okuda et al. 1987), 원발성 간세포 암의 발생에 비A비B형간염바이러스 감염이 관련되어 있을 것이라는 보고들이 있었다(Kiyosawa et al 1984). 1989년 Choo 등에 의해 경주적 감염을 일으키는 C형간염바이러스의 유전자 구조가 규명되고 혈청내 항체를 측정할 수 있는 방법이 개발됨에 따라 C형간염 진단에 획기적인 전기가 마련되었다.

Dazza 등(1990)은 간경변증 환자와 원발성 간세포 암 환자의 C형간염바이러스 항체 양성율이 차이를 보이지 않는다고 하며, 환자-대조군 연구에서도 연령과 성별을 보정하였을 때는 정상인에 비해 교차비가 증가하지 않는다고 하여(Dazza et al. 1993), C형간염바이러스의 원발성 간세포 암에 대한 원인적 연관성을 부정하였다. 그러나 현재까지 이루어진 많은 연구에서는 C형간염바이러스의 원발성 간세포 암에 대한 연관성을 시사하는 연구 결과가 주류를 이루고 있다. 즉, 첫째 원발성 간세포 암 환자에서 C형간염바이러스 항체 양성율이 높거나 둘째 환자-대조군 연구에서 교차비가 의미있는 정도로 높게 추정되며 셋째 간경변증 환자군보다 원발성 간세포 암 환자군에서 C형간염바이러스 항체 양성율이 높게 보고(Simonetti et al. 1989 : Bruix et al. 1989)되어 원발성 간세포 암과의 연관성이 제시되었다. 또한 C형간염바이러스 항체 측정 방법이 개발되기 전부터 수혈 후 생긴 비A비B형간염 환자가 7-18년 후 원발성 간세포 암이 생겼다는 사례 보고가 있었으며(Tremolada et al. 1990 : Kiyosawa et al. 1984 : Gilliam et al. 1984) 이들 중 일부 사례에서는

저장되어 있었던 혈청으로 1989년 이후에 C형간염바이러스 항체를 측정하여 양성으로 판정된 결과(Tremolada et al. 1990)를 얻어 원발성 간세포 암에 대한 연관성에 대한 견해를 뒷받침해주었다. C형간염바이러스 감염 후 원발성 간세포 암 발생까지 약 30년 정도 잠복기를 갖는다고 하며(Yano et al. 1993), 원발성 간세포 암을 일으키는 발암 기전에 대해서는 B형간염바이러스 경우와는 달리 원발성 간세포 암 세포에서 유전자 조립을 발견할 수는 없었으나 C형간염바이러스에 의한 지속적인 간 손상과 간경변증이 주요 기전으로 작용할 것이라는 가설(Ruiz et al. 1992)과 보다 직접적인 발암 유전자라는 가설이 제안되고 있다(Alter et al. 1991). 원발성 간세포 암 환자 중에서 B형간염항원 양성율은 B형간염바이러스 만연지역인 대만(Chen et al. 1990 : Lu et al. 1988 : Tasai et al. 1994 : Chuang et al. 1992 : Jeng et al. 1991), 잠비아(Zumla et al. 1982), 태국(Norredam et al. 1986) 등에서는 바이러스 표면항원 양성율이 64-99%이고, 비만연지역인 일본(Yuki et al. 1992 : Saito et al. 1990 : Fukuda et al. 1993), 미국(Austin et al. 1986 : Bisceglie et al. 1991) 등에서는 11- 26%이다. 국내(김주현 등 1994 : 박태림 등 1993 : 조성원 등 1991 : 서재석 등 1993 : 박영민 등 1991 : 변관수 등 1991 : 심상균 등 1992)에서는 B형간염바이러스 표면항원 양성율이 50-81% 정도로 보고되고 있다. 본 연구에서도 B형간염바이러스 표면항원 양성율이 65.4%로 나타나 국내의 다른 연구와 일치된 소견을 보였다.

B형간염바이러스와는 대조적으로 원발성 간세포 암 환자 중에서 C형간염바이러스 항체 양성율이 일본(Tanaka et al. 1991 : Saito et al. 1990 : Fukuda et al. 1993)에서는 51-83%로 높게 보고되고, 대만(Chen et al. 1990 : Chuang et al. 1992 : Jeng et al. 1991) 등에서는 20-33%로 낮게 보고되고 있어 지역에 따라 C형간염바이러스의 감염 양태가 B형간염바이러스와는 서로 다른 것을 알 수 있다. 그밖에 남아프리카(Kew et al. 1990)에서 29%, 스페인(Bruix et al. 1989) 75%, 이태리(Colombo et al. 1989) 65%, 미국(Hasan et al.

1990) 40%, 그리스(Kaklamani et al. 1991) 39%의 양성율을 보고하여 B형간염바이러스 미만연지역일수록 C형간염바이러스 항체 양성율이 높은 양상을 보이고 있다. 반면 정상인에서의 C형간염바이러스 항체 양성율은 국가간의 차이가 비교적 적은 것으로 알려져 있다. 즉 독일(Kuhnl et al. 1989) 0.42%, 프랑스(Janot et al. 1989) 0.68%, 이태리(Sirchia et al. 1989) 0.87, 일본(Kiyosawa et al. 1990) 1.1-1.5%, 미국(Stevens et al. 1990) 1.4%, 호주(Allain et al. 1991) 0.8%⁶⁴, 대만(Lee et al. 1991) 0.3-1%, 스페인(Estevan et al. 1989) 1.2%, 남아프리카(Kew et al. 1990) 0.7% 등으로 보고되고 있다.

우리 나라에서는 원발성 간세포 암 환자에서 9-29%(이정녀 등 1991 : 황이숙 등 1992 : 박성민 등 1993 : 강명서 등 1991)의 C형간염 바이러스 항체 양성율을 보이며, 비교적 환자군의 크기가 크고 2세대 효소면역측정 방법을 사용한 김주현(1994) 등은 환자군에서 20.4%의 양성율을 보인다고 보고하였다. 국내의 건강인에서 C형간염바이러스 항체 양성율은 0.3-2.7%(김재룡 등 1990 : 정화룡 등 1991 : 김상인 등 1990 : 이정녀 등 1991)이다. 본 연구에서는 환자군에서 3%의 양성율을 보여 국내의 다른 연구와 유사한 결과를 보였으며, 이는 B형간염바이러스 만연지역인 대만, 태국, 남아프리카 등과 비슷한 분포를 보이고 있다. 대조군에서는 2.7%의 양성율을 보여 비교적 높은 양상을 보였는데 이는 연령 짝짓기로 인해 고연령층이 많이 선정되었기 때문이라 생각되며, 대조군을 추출한 모집단인 건강검진 수진자 전체(11,104명)의 양성율은 1.3%로 국내의 다른 연구 결과와 유사하였다. B형간염바이러스 표면항원 음성인 원발성 간세포 암 환자에서 C형간염바이러스 항체율은 더욱 높아지는 경향을 보이는데 일본은 63-94%(Kiyosawa et al. 1990 : Nishioka et al. 1991), 이태리, 스페인 등은 66-79%, 미국은 53%, 대만은 63%이며, 한국은 31-50%의 양성율을 보이고 있다. 저자의 경우도 45.5%의 양성율을 보여 B형간염바이러스 표면항원 음성인 원발성 간세포 암 환자에서 C형간염바이러스 항체 양성율은 국

가간의 차이가 크지 않은 것으로 나타났다.

B형간염바이러스 표면항원 및 C형간염바이러스 항체가 동시에 양성인 환자군은 3.5%이었는데 외국에서는 8-23%인 반면 국내에서는 2-8%로 보고되어 국내의 결과들이 비교적 낮은 분포를 보이고 있다. 이것은 유의할 만한 내용이지만 현재로서는 이러한 현상에 대해 명확한 설명은 불가능하다. 다만 환경적 요인이나 민족간 감수성에 의한 차이이거나, 우리 나라가 B형간염바이러스의 만연지역인 점을 감안할 때 한국인이 C형간염바이러스보다 B형간염바이러스에 더 많이 감염이 이루어지게 하는 제3의 요인이 있을 가능성을 가정해 볼 수 있겠다.

대부분의 역학적 연구에서 B형간염바이러스 표면항원 양성인 원발성 간세포 암 환자의 평균 연령이 C형간염바이러스 항체 양성자인 환자의 평균 연령보다 낮은 양상을 보이고 있는데, 본 연구에서도 B형간염바이러스 표면항원 양성환자의 평균연령(50.3세)이 C형간염 바이러스 항체 양성환자의 평균연령(61.7세)보다 낮았다. 이러한 양상은 수직 감염이 많은 B형간염바이러스에 비해 C형간염바이러스에 감염이 이루어지는 연령층이 높거나(Saito et al. 1990), C형간염바이러스 감염에 의한 원발성 간세포 암 발생의 잠복기가 길기 때문이라 해석할 수 있다(Bisceglie et al. 1991).

교차비는 원인적 연관성에 대한 정보를 제공해줄 수 있다는 점에서 중요하다(Hadziyannis et al. 1993). 그러나 우리 나라는 원발성 간세포 암의 다발지역임에도 불구하고 그 동안 국내에서 이루어진 원발성 간세포 암과 B형간염바이러스 및 C형간염바이러스에 관한 연구들은 대개 빈도 조사에 국한되어 교차비를 추정하기에는 미흡한 실정이다.

원발성 간세포 암에 대한 B형간염바이러스 표면항원 양성자와 C형간염바이러스 항체 양성자의 교차비도 양성율과 마찬가지로 국가마다 지역마다 다른 분포를 보이고 있다. B형간염바이러스 표면항원 양성자의 원발성 간세포 암에 대한 교차비가 대만(Lu et al. 1988 : Tasai et al. 1994 : Chuang et al. 1992 : Jeng et al. 1991 : Yeh et al. 1985)에서는 14.0-21.5, 홍콩(Lam

et al. 1982)에서는 17.0-21.3, 일본(Tanaka et al. 1991 : Fukuda et al. 1993)에서는 8.7-15.3, 그리스(Kaklamani et al. 1991 : Hadziyannis et al. 1993), 이태리 등에서는 9.4-11.4, 미국에서는(Yu et al. 1990) 4.4-17.3으로 발표되고 있다. C형간염바이러스 항체 양성자의 원발성 간세포 암에 대한 교차비를 추정한 연구들 중에는 환자군과 대조군의 연령과 성별을 보정했을 때 교차비가 유의하지 않은 것으로 보고한 연구(Dazza et al. 1993)도 있으나, 대체로 중국, 대만, 태국 등에서는 7.5-27.1, 그리스, 이태리 등에서는 6.3-7.9, 미국 4.8-7.3, 일본 52.3으로 보고되는 등 원인적 연관성을 의미하는 견해가 대부분이다.

본 연구에서 B형간염바이러스 표면항원 양성자의 조 교차비는 36.1(95% CI: 55.4-58.2), C형간염바이러스 항체 양성자의 조 교차비는 9.0(95% CI: 5.5-14.6)이었다.

B형간염바이러스 표면항원, B형간염바이러스 핵항체, C형간염 바이러스 항체와 원발성 간세포 암과의 연관성을 살펴보기위해 이들 표식자의 조합으로 이루어지는 가능한 조합군을 만들어 상대적 위험도를 분석 하였다. 이는 각각의 표식자들이 서로 독립적이라 가정 할 수 없어 일반적인 다변량분석이 곤란하였으며, 이들 조합군이 개개의 표식자보다 임상적으로 중요하며, 위험도를 예측하고 대처하는데 유용하기 때문이다.

이들 세가지 표식자들로 가능한 조합의 수는 8가지이지만, HBsAg(+), anti-HCV Ab(+), HBcAb(-) 인 경우는 환자군과 대조군 모두에서 한명도 없었고, HBsAg(+), anti-HCV Ab(-), HBcAb(-) 인 경우는 환자군과 대조군에서 각각 2명과 1명으로 나와서 분석에서 제외하였다. 이들 표식자들을 검사하지 않은 사람들이 있어서 최종분석에 사용된 경우는 환자군에서 177명, 대조군에서 1,269명이었다. 이들 분석에서는 나이, 성별, B형간염항체 유무를 보정한 결과를 제시하였다. 표 5 에서 보듯이 HBsAg, anti-HCV Ab, HBcAb이 모두 음성인 경우에 비해서, HBcAb(+) 만 양성인 경우는 간암의 위험이 약 2.4배 더 높다고 할

수 있었다. anti-HCV Ab만 양성인 경우는 교차비가 10.1(95% CI: 2.9-40.0)으로 나와서 B형 간염의 표식자가 없고, C형간염바이러스 항체만 있는 경우도 3배-40배 정도의 원발성 간세포 암의 발생이 증가한다는 것을 보여 주었다. B형간염바이러스의 표식자들인 표면항원과 핵항체가 양성이고 C형간염바이러스 항체는 음성인 경우는 교차비가 14.4(95% CI: 7.2- 28.9)로 추정되어 B형 간염만으로도 역시 간세포암의 발생이 약 7배-30배 정도 증가한다는 것을 시사해 주었다. HBsAg(+), anti-HCV Ab(+), HBsAg(-), anti-HCV Ab(+), HBcAb(+), HBcAb(-)의 일부는 B형과 C형 간염바이러스에 모두 감염이 된 경우라 할 수 있는데 이들 조합군의 위험도는 B형간염 또는 C형 간염 단독 감염의 경우들보다 높은 경향을 보여서 각각 27.3, 15.9의 교차비로 추정 되었다. 특히 B형 간염의 표면항원과 C형 간염 항체를 동시에 가지고 있는 경우는 비록 수가 적어서 넓은 신뢰구간을 보이고는 있지만 가장 높은 교차비를 보이고 있었다.

B형간염바이러스 핵항체 단독 양성인 경우 과거 감염력을 의미하기도 하나 현재의 활동성 감염 상태를 의미하기도 한다(Kojima et al. 1977). B형간염바이러스 표면항원과 항체는 모두 음성이나 B형간염바이러스 핵항체만 단독으로 양성인 만성 간질환 환자의 일부에서 B형간염바이러스 DNA가 추출되었다는 보고(이효석 등 1992)와 혈청내 B형간염바이러스 핵항체 역가에 따라 고역가 양성자와 저역가 양성자로 세분하여 분석해 보면 원발성 간세포 암 환자군에서 고역가 양성자가 많았다는 연구(Kubo et al. 1977) 등은 핵항체 단독 양성자의 원발성 간세포 암 발생 가능성을 암시해준다. 그러나 핵항체 단독 양성자의 의미 있는 교차비를 추정한 연구는 거의 없다(Beasley 1988). Nomura(1982) 등이 하와이에 거주하는 일본인을 대상으로한 전향적 연구에서 시도를 하였으나 환자 수가 너무 적고 B형간염바이러스 비만연지역에서 이루어져 의미있는 결과를 얻지 못했으며, Yeh(1985) 등의 연구도 환자 수가 적어서 의미 있는 결과를 얻지 못했다.

본 연구에서 C형간염바이러스 항체와 B형 간염 바

이러스 표면항원이 모두 음성인 B형간염바이러스 핵 항체 단독 양성자군에서 의미있는 교차비를 보였고, 또한 C형간염바이러스 항체 양성자중 B형간염바이러스 표면항원은 음성이지만 B형간염바이러스 핵항체가 양성인 환자군의 교차비가 15.9(95%CI:7.1-35.8)가 비교적 높게 추정 되었다. ALT(Alanine aminotransferase)가 증가하고 핵항체가 양성인 공혈자에서 C형간염 바이러스 항체 양성율은 B형간염바이러스 비만연지역인 미국보다 만연지역인 대만에서 낮게 보고 되고 있는데(Chen et al. 1990) 이는 만연 지역에서 핵항체 단독 양성자는 B형간염바이러스 보균자일 가능성이 많기 때문이라 생각되며, Beasley(1988)는 만성 B형간염 바이러스 보균자가 B형간염바이러스 표면항원이 음성으로 전환되어도 표면항체는 생성되지 않으며 핵항체만 단독 양성으로 나타나게 된다고 하였다. 이러한 견해에 비추어 볼 때 일본이나 유럽 등과 달리 우리나라와 같은 B형간염바이러스 만연지역에서는 B형간염 바이러스 표면항원은 음성이면서 핵항체만 양성의 소견만을 보이는 B형간염바이러스 보균자가 다수 있을 것이다. 따라서 원발성 간세포 암에 대한 B형간염 바이러스 핵항체 단독 양성자의 교차비가 B형간염 바이러스 표면항원 양성자의 교차비보다는 낮은 경향을 보이는 하지만 B형간염바이러스 만연지역인 우리나라에서는 핵항체 단독 양성자를 원발성 간세포 암 발생에 고위험군으로 관리하여야 할 것이다.

B형간염바이러스 표면항원이나 핵항체가 양성인 환자가 190명(74.8%)이고 C형간염바이러스 항체가 양성인 환자는 49명(19.3%)이었으며, 이 두 가지 경우에 해당되는 환자는 230명(90.6%)이었다. 이러한 자료는 우리나라 원발성 간세포 암 환자의 대부분은 B형간염 바이러스와 관련이 있으며 C형간염바이러스와 관련된 원발성 간세포 암 환자도 상당 부분 있다는 것을 의미한다. 반면 원발성 간세포 암 환자 254명 중 8명(3.1%)은 모든 B형간염바이러스 표식자와 C형간염 바이러스 항체가 음성이었다. 이는 B형간염바이러스와 C형간염바이러스의 모든 표식자가 음성인 원발성 간세포 암 환자의 일부에서 B형간염바이러스 및 C형간염

바이러스가 발견된다는 견해(Brechet et al. 1985; Ruiz et al. 1992)에 따르면 이들 8명 중 일부에서는 B형간염바이러스 및 C형간염바이러스와 관련이 있거나, 아주 적은 수이기도 하지만 우리나라에서도 B형간염바이러스나 C형간염바이러스 외에 비A 비B 비C 바이러스(Tassopoulos et al. 1992; Buti et al. 1994; Diodati et al. 1991)를 포함한 다른 원발성 간세포 암 발생 요인이 있을 수 있음을 시사하여 준다고 하겠다. 그 밖에 현재까지 추정되고 있는 다른 요인은 AFLATOXIN, 알코올, 스테로이드, 담배 등이 있으며, 본 연구에서도 이러한 변수들과 지리적 분포, 교육 정도, 사회 경제적 수준, 직업, 병력, 식습관 등이 혼란 변수로 작용할 수 있을 것으로 추정되나 자료의 특성상 충분히 검토 되지 못했으며 환자군과 대조군이 선정된 병원이 서로 달라 혼란변수에 의한 왜곡 현상이 심화되었을 소지가 있을 것으로 생각 된다.

V. 결 론

- 1) 환자군의 평균 연령은 53.4세였으며 남자가 218명, 여자가 36명으로 남녀비는 6.1:1로 남자가 많았다.
- 2) 환자군중 B형간염바이러스 표면항원 양성자의 평균 연령은 50.3세이고 C형간염바이러스 항체 양성자의 평균 연령은 61.7세로 B형간염바이러스 표면항원 양성자군에서 평균 연령이 낮았다.($p < 0.001$)
- 3) 환자군 254명 중 B형간염바이러스 표면항원 양성을 보인 환자는 166명(65.4%)이었고 C형간염 바이러스 항체 양성을 보인 환자는 49명(19.3%)이었다. 따라서 우리나라 원발성 간세포 암의 일부는 C형간염 바이러스와 관련이 있으나 대부분은 B형간염 바이러스와 관련된 경우가 많다.
- 4) B형간염바이러스 표면항원 양성군의 조 교차비는 36.1(95% CI : 22.4-58.2)이며 C형간염 바이러스 항체 양성자의 조 교차비는 9.0(95% CI : 5.5-14.6) 이었다.
- 5) B형 및 C형간염 바이러스의 모든 표식자가 음성인 조합군에 비하여 B형간염 바이러스 표면항원과 B형

간염바이러스 핵항체가 양성이고 C형간염 바이러스 항체가 음성인 군의 교차비는 14.4(95% CI: 7.2-28.9) 이고, B형간염바이러스 표면항원이나 핵항체는 음성 이면서 C형간염바이러스 항체만 양성인 군의 교차비는 10.7(95% CI: 2.9-40.0)이었다. 또한 C형간염 바이러스 항체가 양성이면서 B형간염바이러스 핵항체가 양성인 군의 교차비는 15.9(95% CI: 7.1-35.8), C형간염 바이러스 항체가 양성이면서 B형간염바이러스 표면항원과 핵항체가 양성인 군의 교차비는 27.3 (95% CI: 9.0-82.9) 이었다.

6) B형 및 C형간염 바이러스의 모든 표식자가 음성인 조합군에 비하여 B형간염바이러스 핵항체 단독 양성자의 교차비는 2.4(95% CI: 1.1-5.0)로 추정되어 한국인에서는 핵항체 단독 양성자도 B형 및 C형간염 바이러스 표식자 음성인자 보다 원발성 간세포 암이 2배 많이 발생한다는 결과를 얻었다. 따라서 우리 나라에서는 B형간염바이러스 핵항체 단독 양성자도 고위험 군으로 인식되어야 할 것이다.

7) B형간염바이러스 표식자와 C형간염바이러스 표식자가 모두 음성인 환자는 8명이었으며 이는 아직 인지하지 못하고 있는 제3의 원발성 간세포 발암 요인에 의할 가능성과 표식자는 음성이지만 B형간염바이러스 또는 C형간염 바이러스가 관련되었을 가능성이 있다.

결론적으로 우리 나라 원발성 간세포 암의 대부분은 B형간염바이러스와 관련이 있으며, 일부는 C형간염 바이러스와 관련이 있음을 알 수 있었다. 두 바이러스는 원발성 간세포암 발생에 대한 연관성이 있으며 동시에 감염된 경우에 교차비가 증가 한다는 것과, B형간염바이러스 핵항체 단독 양성자도 원발성 간세포 암의 발생 가능성이 높아진다는 결과를 얻었다.

참 고 문 헌

강명서, 송근, 윤갑준, 이경원 : 강원지역의 간질환 및 고위험군의 C형간염 양성율. 대한수혈학회지. 1991; 2:199-204.

경제기획원 조사통계국 : 사망원인 통계연보. 1991.

김상인, 한규섭, 박명희, 오영철, 김기홍 : 한국인 공혈 자에서의 C형간염 항체 양성율. 대한수혈학회지 1990; 1:1-5.

김재룡, 전동석, 박승국, 송달효 : 공혈자 혈액에서의 C형간염 항체 검출율. 대한수혈학회지 1990; 1:7-11.

김주현, 김연수, 서동진 : 한국인 간세포 암 환자에서 HBsAg 및 anti-HCV의 발현상. 대한내과학회지 1994; 46:181-190.

문영명 : 간암의 원인. 대한소화기학회지 25:423, 1993.

박성민, 주기중, 이창환, 심영웅, 송갑영 : 각종 간질환 및 수혈 경력 환자에서 C형간염바이러스 항체의 발현 양상. 대한내과학회지 1993; 45:154-160.

박영민, 한남익, 김인식, 김용수, 임계순, 정진우, 윤영석, 이창돈, 김호연, 방병기, 김성 : 한국인의 각종 질환에서 anti-HCV의 검출 양상. 대한내과학회지 1991; 41:153-163.

박태림, 서영일, 서중산, 빈중선, 정복현, 김용범, 김동준, 김학양, 박충기, 유재영 : 원발성 간암의 임상상 및 바이러스 동태에 대한 고찰. 대한소화기 병학회지. 1993; 25:494-502.

변관수, 서동진 : 한국인의 급성 및 만성 간질환에서 C형간염바이러스 항체(anti-HCV)의 발현상. 대한내과학회잡지 1991; 40:484-492.

서재석, 김원호, 이수택, 김대곤, 안득수 : 원발성 간암에 대한 임상적 연구. 대한소화기병학회지 1993; 25:485-493.

심상균, 이재구, 신원호, 최진현, 이삼철, 김영채, 최진학 : 각종 간질환에서 C형 간염 바이러스 항체 양성율에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1992; 42:458-466.

유근영. 의학-보건학을 위한 범주형 자료분석론, 서울대학교 출판부, 서울, 1996. 222-241.

이정녀, 황은주, 정소영, 함건주 : 만성 간질환과 고위험군에서의 혈청 anti-HCV 양성률. 대한임상병리

- 학회지 1991; 11:459-467.
- 이정녀, 황은주, 조종래, 함건주, 이은엽, 손한철, 김순호 : 건강 공혈자의 B형 및 비A 비B형 급성 간염 및 만성 간질환 환자에 있어서 혈청 간염 C 바이러스 항체에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1991; 11:207-214.
- 이효석, 윤정환, 김 웅, 김정룡 : 우리나라 간염 B표면 항원 음성 만성 간질환 환자에서 B형 및 C형간염 바이러스의 원인적 역할 : 중합효소 연쇄반응을 이용한 혈청 B형간염바이러스 DNA 검출 및 혈청 anti-HCV 검출에 의한 규명. 대한내과학회지 1992; 42:8-13.
- 정화령, 김명희, 김현숙 : 인천지역 헌혈자에서의 C형 간염 항체 양성률. 대한임상병리학회지 1991; 11:469-473.
- 조성원, 조주영, 황성규, 이문성, 김진홍, 심찬섭, 이희발 : 간세포 암과 간경변증에서 C형간염바이러스 항체의 측정. 대한소화기병학회지 1991; 23:480-484.
- 주용규, 서동진, 김연수, 백락주, 김금룡, 이호왕 : 한국인의 NANB간염 환자에서 중합효소 연쇄반응 (PCR)을 이용한 Hepatitis C virus의 검출 및 C형 간염바이러스의 아형 조사. 대한미생물학회지 1994; 29:109-116.
- 황이숙, 김영관, 김효중, 김병호, 장영운, 이정일, 장린 : HBsAg 음성 및 양성 간질환에서 C형간염바이러스 항체 양성률. 대한내과학회잡지 1992; 42:359-365.
- Allain JP, Coghlan PJ, Kenrick GK, Whitsion K, Keller A, Copper GJ, et al : Prediction of hepatitis C virus infectivity in seropositive Australian blood donors by supplemental immunoassays and detection of viral RNA. Blood 1991; 78:2462-2468.
- Alter HJ : Descartes before the horse : I clone, therefore I am : The hepatitis C virus in current perspective. ann int Med. 1991; 115:644.
- Austin H, Delzell E, Grufferman S, Levine R, Morrison AS, Stolley PD, Cole P : A case-control study of hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus, cigarette smoking, and alcohol consumption. Cancer Res 1986; 46:962.
- Beasley R.P : Hepatitis B virus The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1942-1956.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chen CS : Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2:1129.
- Bisceglie AM, Order SE, Klein JL, Waggoner JG et al : The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. Amm J Gastroenterology 1991; 86:335.
- Blumberg BS, London WT : Hepatitis B virus : Pathogenesis and Prevention of Primary Cancer of Liver. Cancer 1982; 50-11(suppl):2657-2665.
- Brechot C, Degos F, Lugassy C, Thiers V et al : Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. NEJM 1985; 312:270-276.
- Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M et al : State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen positive and negative liver diseases. Proc. Natl.Acad. Sci. USA 1981; 78:3906-3910.
- Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B, Tiollais P : Presence of integrated hepatitis B virus DNA of human hepatocellular carcinoma. Nature 1980; 286:533.
- Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G et al : Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 1989; 2:1004.
- Buti M, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Quer J : Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain : the role of

- hepatitis C and E viruses. *Journal of Hepatology* 1994; 20:589-592.
- Chen C, Yu M, Wang C, Huang H, Lin W : Multiple risk factors of hepatocellular carcinoma : A cohort study of 13,737 male adults in Taiwan. *J Gastroenterology and Hepatology*. 1993; 8:S83-87.
- Chen DS, Kuo GC, Sung JL, Lai MY et al : Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for Hepatitis B and chronic liver disease : the Taiwanese experience. *J. Infec. Dis* 1990; 162:817-822.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
- Chuang WL, Chang WY, Lu SN, Su WP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, You SL, Chen CJ : The role of hepatitis B and C virus in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. *Cancer* 1992; 69(8):2052-2054
- Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donata MF, Del Ninno E, Tommasini MA et al : Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2:1006
- Dazza MC, Meneses LV, Giraard PM, Villaroell C, Brechot C, Larouze B : Hepatitis C virus antibody and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 355:1216
- Dazza MC, Meneses LV, Girard PM, AStagneau P, Villaroel C, Delaporte E, Larouze B : Absence of relationship between antibody to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Mozambique. *Amm. J. Trop. Med. Hyg* 1993; 48(2) :237-242
- Diodati G, Tagger A, Bonetti P, Ribero M.L : Antibody to hepatitis C virus in cryptogenic chronic liver disease. *Journal of Medical Virology* 1991; 35:151-154.
- Edman JC, Gray P, Valenzuela P, Rall LB, Rutter WJ; Intergration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma cell. *Nature* 1980; 286:535
- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, Lopez-Talavera JC, Gonzalez A, Hernandez JM, et al : Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lanect* 1989; Aug(5):294
- Fukuda K, A Shibata, Hirohata I, Tanikawa K, Yamaguchi G, Ishii M : A hospital based case-control study on hepatocellular carcinoma in Fukuoka and Saga Prefecture, Northern Kyusu, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:708-714
- Gilliam J, Geisinger KR, Richter JE : Primary Hepatocellular carcinoma after chronic Non-A, Non-B post-transfusion hepatitis. *Ann. Intren. MED* 1984; 101:794-795
- Hadziyannis SJ, Giannoulis G, Hadziyannis E, Kaklamani E, Alexopoulou A, Dourakis S : Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J of Hepatology* 1993; 17(suppl.3):S72-s77
- Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, Parker T et al : Hepatitis C associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 12:589
- Janot C, Courouze A.M, Maniez M et al : Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989 : 796-797.
- Jeng JE, Tasai JF : Hepatitis C virus antibody in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Med Virol* 1991 : 34:74
- Kaklamani E, Trichopoulous D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatziyannis S : Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma.

- nomia. *JAMA* 1991; 365:1974-1976
- Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G : Hepatitis C virus antibodies in southern african blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 355:873
- Kiyosawa K, Akahane Y, Nagata A et al : .Hepatocellular carcinoma after Non-A, Non-B post transfusion hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:777-781
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S et al : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12:671
- Kojima M, Udo K, Takahashi Y, Yoshizawa H et al : Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens , in the liver. *Gastroenterology* 1977; 73:664-667.
- Kubo Y, Okuda K, Hashimoto M, Nagasaki Y et al : Antibody to hepatitis B core antigen in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1977; 72:1217-1220.
- Kuhnl P, Seidl S, Stangel W, Beyer J, Sibrowski W, Flik J : .Antibody to hepatitis C virus in German blood donors. *Lancet* 1989; Aug(5):324
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al : An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244:362-364
- Lai MY, Chen PJ, Yang PM, Sheu JS, Sung JL, Chen DS : Identification and characterization of intrahepatic hepatitis B virus DNA in HBsAg-seronegative patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 1990; 12:575-581.
- Lam KC, Yu MC, Leung JWC, Henderson BE : Hepatitis B virus and cigarette smoking : risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Res* 1982; 42-12 :5246-5248
- Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JC, Lai KH, Tsai LY et al : Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991; 13:830-833.
- Lu SN, Lin TM, Chen CJ, ChenJS, Liaw YF et al : A case control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan cancer. *Cancer* 1988; 62:2051
- Maupas P, Werner B, Larouze B, et al : Antibody to hepatitis B core antigen in patients with primary hepatic carcinoma. *Lancet* 1975; 2:9-11
- Miller RH, Lee SC, Liaw YF, Robinson WS : Hepatitis B viral DNA in infected human liver and in hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985; 151:1081
- Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, Tanaka E, Iino S et al : A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1991; 67:429-433
- Nomura A, Stemmermann GN, Wasnich RD : Presence of hepatitis B surface antigen before primary hepatocellular carcinoma. *JAMA* 1982; 247-16:2247-2249
- Norredam K, Chainuvati T, Aldershvile J, Nielsen JO, Viranuvatti V : hepatitis B antigens and antibodies in serum from 41 case of primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21-4:428-432
- Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y : Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987; 47:4967
- Okuda K : Hepatocellular carcinoma : recent progress. *Hepatology* 1992; 15:948-963.
- Omata M, Afroudakis A, Liew CT, et al : Comparison

- of serum hepatitis B surface antigen and serum anticore with tissue HBsAg and hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1978; 75:1003-1009
- Rijntjes PJM, Van Ditzhuijsen JM, et al : Hepatitis B virus DNA detected in formalin-fixed liver specimens and its relation to serologic markers and histopathologic features in chronic liver disease. *Amm. J. Pathol* 1985; 120:411-418
- Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, Katayama T et al : Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1990; 87:6547-6549
- Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, et al : Integration hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma studies in percutaneous liver biopsies and postmortem tissue specimens. *NEJM* 1981; 305:1067-1073
- Simonetti RG, Cottone M, Craxi A, et al : Prevalence of antibody to hepatitis C virus in The hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989 : 1338
- Sirchia G, Bellobuno A, Giovanetti A, Marconi M : Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. *Lancet* 1989 : 797.
- Stevens CE, Taylor PE, Pindyck J, Choo QL, Bradley DW, Kuo G, Houghton M : Epidemiology of Hepatitis C virus; A preliminary study involunteer blood donors. *JAMA* 1990; 263:49-53
- Tabor E, Kobayashi K : Hepatitis C virus, a causative infectious agent of non-A, non-B hepatitis : Prevalence and structure-summary of a conference on hepatitis C virus as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:86
- Tanaka K, Hirohata T, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T et al Hepatitis C and hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cancer* 1991; 51:2842-2847.
- Tasai-JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin JY, Lin-ZY, Tasai-JH Hepatitis B and C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in chinese; a case control study. *Int J Cancer* 1994; 56: 619
- Tassopoulos NC, Hatzakis A, Delladetsima J, Koutelou MG et al : Role of hepatitis C virus in acute non-A, non-B hepatitis in Greece : A 5-year prospective study. *Gastroenterology* 1992; 102:969-972.
- Tremolada F, Benvegna L, Casarin C, Pontisso P, Tagger A, Alberti A : Antibody to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990 : 335;300
- Trichopoulos D, Tabor E, Gerety RJ, et al : Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in european population. *lancet* 1978; 2:217-219
- Yano M, Yatsunami H, Inokuchi K, Konga M : Epidemiology and Long term prognosis hepatitis C virus infection in Japan. *Gut*. 1993(supl) : s13-s16.
- Yeh FS, Mo CC, Henderson BE, Tong MJ, Yu MC : A serological case control study of primary hepatocellular carcinoma in Guangxi, China. *Cancer Res* 1985; 45:872
- Yuki N., Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, et al : Hepatitis B virus markers and antibodies to hepatitis C virus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992; 37:65
- Yu MC, Tong MJ, Oursaget P, Ross RK et al : Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1038
- Zumla A., Voller A : serological study on primary hepatocellular carcinoma in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982; 76-4:546-551