

중합효소연쇄반응으로 확인된 엡스타인-바바이러스 재활성화가 소아 급성 A형 간염에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 소아과학교실, *세브란스 소아간질환 연구모임

백 승 현 · 김 상 용* · 고 흥*

Effects of Reactivation of Latent Epstein-Barr Virus Using Polymerase Chain Reaction on Acute Hepatitis A in Children

Seung Hyon Baek, M.D., Sang Yong Kim, M.D.* and Hong Koh, M.D.*

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine,

*Severance Pediatric Liver Disease Research Group, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: We previously reported that concurrent reactivation of latent Epstein-Barr virus (EBV) in children with hepatitis A virus (HAV) infection is common and EBV reactivation with HAV infection adversely affects the clinical features of hepatitis. However, the incidence of concurrent reactivation was not accurate because the detection of EBV reactivation was based on serologic methods. Therefore, we studied the effects of polymerase chain reaction (PCR)-proven EBV reactivation, thus a more precise concurrence, on acute HAV infection in children.

Methods: PCR were conducted in 34 patients, who had enrolled previous study and diagnosed with acute HAV infection between January 2008 and June 2010. Their medical records were reviewed.

Results: Among 34 patients with acute HAV infection, 12 patients (35.3%) had EBV reactivation which was proven using serologic and molecular biologic techniques. There were significant differences in the peak levels of AST and ALT between the reactivated and non-reactivated groups ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively). The duration of full recovery from hepatitis was more prolonged in the reactivated group ($p<0.001$). Clinical parameters, such as serum protein ($p<0.001$) and albumin concentrations ($p<0.001$), atypical lymphocyte count ($p=0.001$), prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR, $p<0.001$), and splenomegaly ($p<0.001$), showed significant differences. The clinical features in the reactivated sub-group > 10 years of age revealed more liver dysfunction compared to the non-reactivated sub-group. A comparison with a previous study was performed.

Conclusion: PCR-proven reactivation of latent EBV in children with HAV infection is common and EBV reactivation with HAV infection adversely affects the clinical features of hepatitis, especially in older children. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14: 59~66)

Key Words: Epstein-Barr virus, Acute hepatitis A, Polymerase chain reaction

접수 : 2010년 8월 9일, 수정 : 2010년 8월 28일, 승인 : 2010년 8월 28일

책임저자 : 고 흥, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원

Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118, E-mail: khong@yuhs.ac

서 론

A형 간염 바이러스(HAV)는 RNA를 가지는 27-nm 크기의 picornavirus이며 대변-경구 경로를 통하여 전파되어 A형 간염을 일으킬 수 있다. 급성 A형 간염은 세계적으로 해마다 140만 명이 발병하는 것으로 보고되어 있으며¹⁾, 국내에서도 2005년부터 2008년까지 급성 바이러스간염 원인의 83~95%를 차지하는 것으로 보고되었고 2009년 한 해에 13,000명 이상의 현증 급성 A형 간염환자가 발생하였다²⁾. 급성 A형 간염은 일반적으로 어릴수록 무증상인 경우가 많고 몇 주 앓고 나면 특이 후유증이 없이 회복되며 전격성 간염의 가능성이 낮기에 경과가 좋은 편으로 알려져 있는데 최근에는 비전형적인 형태의 임상양상을 보이거나 합병증의 발생률이 증가하는 모습을 보이고 있다.

엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)는 환자의 침 분비물과의 접촉에 의해 확산되고 드물게 수혈에 의해서도 전파되며 감염단핵구증(infectious mononucleosis)³⁾과 일부의 B세포 관련 종양 및 상피세포 종양과 연관 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. EBV의 초회 감염은 대부분 아동기에 무증상으로 일어나며 그 후 잠재기를 거치게 되는데 잠재기 중 EBV의 재활성화는 다른 바이러스의 감염이나 신체-정신적인 스트레스와 연관 있다고 알려져 있으며⁵⁻⁷⁾ 재활성화 된 EBV와 상부 위장관 출혈, 포도막염, 전자울신경기능이상(pandysautonomia), 장 거짓막힘(intestinal pseudoobstruction), 간염과 관련성이 보고되어 왔다⁸⁻¹²⁾. 또한 본 저자들은 혈청학적 방법으로 진단된 EBV 재활성화가 소아 급성 A형 간염의 임상경과에 영향을 있음을 이미 보고한 바 있다¹³⁾.

그러나 혈청학적 방법만으로 EBV 재활성화를 진단하는 경우에는 급성 A형 간염과 같은 급성 염증성 질환에서 비특이적인 교차 반응으로 인한 위양성의 결과가 나타날 수 있어 감별이 필요하였다. 따라서 본 연구에서는 과거 발표했던 연구의 한계점을 극복하고자 혈청학적 방법과 함께 말초 혈액에 대한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)에서 양성 반응을 보인 경우를 EBV 재활성화로 간주하여 EBV 재활성화가 급성 A형 간염 환자들의 임상경과에 어떠한 영향을 미

치는가를 재평가하였으며 과거 연구와의 차이에 대하여 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 과거 연구와 동일한 대상으로 2008년부터 2010년까지 세브란스병원에서 급성 A형 간염으로 진단받은 19세 이하의 환자 중 EBV PCR을 추가로 시행한 34명으로 제한하였다. 환자는 EBV의 검사 결과에 따라 재활성화군과 비활성화군으로 나누었고 또한 과거 본 저자들이 보고한 문헌¹³⁾에 따라 각 군을 10세를 기준으로 다시 나누었다.

2. 방법

1) 급성 A형 간염과 EBV 재활성화 진단 기준: 급성 A형 간염은 electrofluoroimmunoassay (Vidas, Biomerieux, Lyon, France)에 의한 IgM anti-HAV가 양성으로 확인되면 진단하였고, EBV의 재활성화 여부는 EBV 특이 항체 검사(ELISA; Biotest AG, Frankfurt, Germany) 결과에서 IgM EBV early antigen (EA)과 IgG Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA)이 양성이면 말초혈액으로부터 DNA를 추출하고(QIAamp[®] Virus Spin Kit (QIAGEN, Germany) 이중중합효소연쇄반응법(nested PCR, primer 제작 및 HotStart Premix [Bioneer, Korea], Mastercycler[®] ep gradient S [Eppendorf Germany])을 다시 시행하여 양성 결과가 나온 경우, 즉 혈청학적으로 재활성화를 보이는 경우에 더하여 말초 혈액 내에서 EBV의 핵산이 증명된 경우를 재활성화로 판단하였다^{14,15)}.

2) 임상양상과 검사결과 비교: 대상 환자의 입원 당시 나이, 성별, 감염의 유병기간, 즉 AST와 ALT가 40 U/L 이하로 돌아오는데 걸리는 시간, AST와 ALT의 최고치, 직접빌리루빈과 총 빌리루빈, 알칼리인 분해효소(Alkaline phosphatase, ALP), γ -glutamyl-transpeptidase (GGT), 간염 이환 기간 중 가장 낮은 혈청 총 단백질, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 및 prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), 비정형림프구의 백분율 등의 혈청검사와 복부초음파 결과를 조사하여 재활성화군과 비활성화군에 따

라 비교해보고 10세 이상과 미만으로 구분하여 재활성 화군과 비활성화군을 각각 비교하였다. 이번 연구 결과와 과거연구 결과에서 유의하게 나온 항목을 비교분석하였고 각 자료의 통계분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Student's t-test를 시행하였다. 각 통계의 유의 수준 p 값은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. EBV 재활성화군과 비활성화군 간의 비교

총 34명의 A형 간염환자는 평균 연령이 10.5 ± 4.0 세였고 이 중 남자는 19명으로 55.9%였다. 이 중에 14명이 혈청학적 방법으로 재활성이 의심되었으나 중합효소연쇄반응을 통해 12명 만이 재활성화로 판정되어 최종적으로 비활성화군은 22명, 재활성화군은 12명으로서 EBV가 재활성화 된 비율은 35.3%였고 비활성화군과 재활성화군에서 나이 및 성비에서 통계학적 차이를 보이지 않았다(Table 1). AST는 비활성화군과 재활성화

군에서 각각 $1,151.7 \pm 752.0$ IU/L, $2,771.9 \pm 1,730.0$ IU/L ($p=0.001$)였고, ALT는 $1,048.9 \pm 626.2$ IU/L와 $3,496.3 \pm 1,928.7$ IU/L ($p < 0.001$), 이환 기간 중의 최소 혈청 단백질 농도는 7.0 ± 0.5 g/dL와 5.8 ± 0.9 g/dL ($p < 0.001$), 이환 기간 중의 최소 혈청 알부민 농도는 4.1 ± 0.4 g/dL와 3.2 ± 0.2 g/dL ($p < 0.001$), 비정형림프구의 백분율은 $1.18 \pm 1.50\%$ 와 $4.9 \pm 4.4\%$ ($p=0.001$), PT-INR은 1.04 ± 0.15 와 1.24 ± 0.11 ($p < 0.001$), 간염회복기간은 28.0 ± 17.7 일과 39.7 ± 13.8 일($p < 0.001$), 그리고 비장비대를 갖고 있는 비율은 13.6%과 58.3% ($p < 0.001$)로 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 모든 환자는 전격 간염(fulminant hepatitis)으로 진행하지 않고 회복되었으며, EBV의 감염에 의한 전염성 단핵구증을 포함한 간외증상(Extrahepatic manifestation)은 나타나지 않았다.

2. 10세 이상군과 10세 미만군 간의 비교

10세 미만인 환자는 15명이었고 이 중 비활성화군은 10명, 재활성화군은 5명으로 33.3%의 환자에서 EBV의

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients and Correlation between Non-reactivated and Reactivated EBV Infection Groups

	Total (N=34)	Non-reactivated (N=22)	Reactivated (N=12)	p -value
Age (yrs)	10.5 ± 4.0	10.0 ± 4.6	11.5 ± 2.5	NS
Male (%)	19/34 (55.9)	13/22 (59.1)	6/12 (50.0)	NS
AST (IU/L)	$1,723.6 \pm 1,405.4$	$1,151.7 \pm 752.0$	$2,771.9 \pm 1,730.0$	0.001
ALT (IU/L)	$1,912.7 \pm 1,702.6$	$1,048.9 \pm 626.2$	$3,496.3 \pm 1,928.7$	< 0.001
AST/ALT	0.98 ± 0.28	1.08 ± 0.28	0.79 ± 0.17	0.002
Protein (g/dL)	6.6 ± 0.9	7.0 ± 0.5	5.8 ± 0.9	< 0.001
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.4	3.2 ± 0.2	< 0.001
Atyp lym (%)	2.50 ± 3.36	1.18 ± 1.50	4.9 ± 4.4	0.001
PT-INR	1.11 ± 0.17	1.04 ± 0.15	1.24 ± 0.11	< 0.001
Duration (days)	31.4 ± 18.4	28.0 ± 17.7	39.7 ± 13.8	< 0.001
Splenomegaly (%)	10/34 (29.4)	3/22 (13.6)	7/12 (58.3)	< 0.001
GGT (IU/L)	262.4 ± 251.7	247.3 ± 291.4	290.2 ± 163.2	NS
ALP (IU/L)	366.8 ± 135.6	375.0 ± 143.4	351.8 ± 124.6	NS
T.bil (mg/dL)	4.2 ± 2.9	3.9 ± 3.2	4.7 ± 2.2	NS
D.bil (mg/dL)	3.4 ± 2.4	3.1 ± 2.7	3.8 ± 1.9	NS
WBC ($/\mu$ L)	$7,855.0 \pm 4,692.6$	$8,862.7 \pm 5,487.4$	$6,007.5 \pm 1,680.0$	NS
Lym (%)	36.7 ± 12.8	37.6 ± 14.5	35.0 ± 9.2	NS
Platelet ($10^3/\mu$ L)	256.4 ± 107.9	282.1 ± 114.3	209.4 ± 79.3	NS

EBV: Epstein-Barr virus, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Atyp lym: atypical lymphocyte, Duration: duration of full recovery from hepatitis, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, GGT: γ -glutamyl-transpeptidase, ALP: Alkaline phosphatase, T.bil: total bilirubin, D.bil: direct bilirubin, WBC: white blood cell, Lym: lymphocyte, All date show mean \pm SD.

Table 2. Clinical Characteristics and Correlation of Patients according to Status of EBV Infection in the Two Age Groups

	Age < 10 years (N=15)		<i>p</i> -value	Age ≥ 10 years (N=19)		<i>p</i> -value
	Non-reactivated (N=10)	Reactivated (N=5)		Non-reactivated (N=12)	Reactivated (N=7)	
Age (yrs)	6.8±3.4	8.1±1.5	NS	12.4±1.8	12.5±1.7	NS
Male (%)	6/10 (60.0)	2/5 (40.0)	NS	6/8 (75.0)	5/11 (45.5)	NS
AST (IU/L)	971.0±792.6	791.3±612.9	NS	1,767.1±308.4	2,604.6±1,603.8	0.038
ALT (IU/L)	895.6±648.8	880.0±660.5	NS	1,595.4±528.8	3,121.9±1,675.1	0.004
Protein (g/dL)	7.0±0.5	6.9±0.4	NS	7.2±0.7	6.5±0.9	0.002
Albumin (g/dL)	4.1±0.5	3.6±0.4	NS	4.2±0.4	3.6±0.5	<0.001
Atyp lym (%)	0.1±0.3	0.3±0.4	NS	0.6±1.8	4.0±5.6	0.011
PT-INR	1.02±0.16	1.20±0.02	NS	1.03±0.14	1.27±0.13	0.004
Duration (days)	15.9±5.5	25.7±7.2	<0.001	19.5±5.0	38.6±14.5	<0.001
Splenomegaly	2/10 (20.0%)	0/5 (0.0%)	NS	1/8 (12.5%)	7/8 (87.5%)	<0.001
AST/ALT	1.06±0.45	0.88±0.04	NS	0.86±0.23	0.81±0.14	NS
GGT (IU/L)	205.0±148.6	127.7±51.2	NS	196.5±76.4	244.3±191.6	NS
ALP (IU/L)	389.5±142.7	421.0±160.2	NS	371.4±156.9	330.8±120.3	NS
T.bil (mg/dL)	2.7±2.9	4.0±2.6	NS	5.0±3.6	4.8±2.4	NS
D.bil (mg/dL)	2.1±2.4	3.2±2.4	NS	4.1±3.0	3.9±1.9	NS
WBC (/μL)	8,339.0±6,456.3	7,493.3±2,397.4	NS	5,100.0±1,425.5	5,658.8±1,123.2	NS
Lym (%)	37.9±17.9	42.6±8.2	NS	37.1±9.8	31.3±7.5	NS
Platelet (10 ³ /μL)	329.9±121.1	249.0±105.7	NS	227.4±77.6	201.8±74.0	NS

EBV: Epstein-Barr virus, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, Atyp lym: atypical lymphocyte, Duration: duration of full recovery from hepatitis, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, GGT: γ -glutamyl-transpeptidase, ALP: Alkaline phosphatase, T.bil: total bilirubin, D.bil: direct bilirubin, WBC: white blood cell, Lym: lymphocyte. All data show mean±SD.

재활성화가 발견되었고 두 군 간의 비교에서 간염회복 기간이 비활성화군에서는 15.9±5.5일, 재활성화군에서는 25.7±7.2일($p < 0.001$)로 차이를 보였으나 다른 검사 소견과 임상양상에는 차이가 없었다(Table 2). 10세 이상의 환아는 19명이었고 이 중 비활성화군은 12명, 재활성화군은 7명으로 36.8%의 환아에서 EBV의 재활성화가 발견되었고, 비활성화군과 활성화군에서 AST가 각각 1,767.1±308.4 IU/L와 2,604.6±1,603.8 IU/L ($p = 0.038$), ALT는 1,595.4±528.8 IU/L와 3,121.9±1,675.1 IU/L ($p = 0.004$), 이환 기간 중의 최소 혈청 단백 농도는 7.2±0.7 g/dL와 6.5±0.9 g/dL ($p = 0.002$), 이환 기간 중의 최소 혈청 알부민 농도는 4.2±0.4 g/dL와 3.6±0.5 g/dL ($p < 0.001$), 비정형림프구의 백분율은 0.6±1.8%와 4.0±5.6% ($p = 0.011$), PT-INR은 1.03±0.14와 1.27±0.13 ($p = 0.004$), 간염회복기간은 19.5±5.0일과 38.6±14.5 일($p < 0.001$), 그리고 비장비대를 보인 경우가 12.5%과 87.5% ($p < 0.001$)로 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다.

3. 과거 연구 결과와 비교

혈청학적 방법을 이용하여 EBV의 재활성화를 판단한 지난 연구에서 비활성화군과 재활성화군은 간염회복기간, 비장비대, AST, ALT, AST/ALT, 최소 혈청 알부민농도, PT-INR이 통계적으로 유의미한 차이를 보였는데 PCR을 이용하여 재활성화를 판단한 이번 연구에서는 추가로 최소 혈청 단백질농도와 비정형림프구의 백분율이 차이를 보였다(Table 3). 또한 지난 연구에서 10세 미만의 환아에서 PT-INR과 간염회복기간이 비활성화군과 재활성화군에서 차이를 보였으나 금번 연구에서는 간염회복기간만이 의미 있는 차이를 보였고, 10세 이상의 환아에서 AST, ALT, AST/ALT, 최소 혈청 알부민 농도, PT-INR, 간염회복기간, 비장비대에서 유의미한 차이를 보였던 지난 연구에 비해 이번 연구에서는 AST/ALT의 유의미한 차이는 보이지 않으나 추가로 최소 혈청 단백질농도가 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(Table 4).

Table 3. Comparison between the Serologic and PCR Method Study Results

Serologic test study	PCR study
Duration ($p < 0.001$)	Duration ($p < 0.001$)
Splenomegaly ($p = 0.004$)	Splenomegaly ($p < 0.001$)
AST ($p = 0.004$)	AST ($p = 0.001$)
ALT ($p = 0.004$)	ALT ($p < 0.001$)
AST/ALT ($p = 0.00$)	AST/ALT ($p = 0.002$)
PT-INR ($p < 0.001$)	PT-INR ($p < 0.001$)
Albumin ($p = 0.004$)	Albumin ($p < 0.001$)
	Protein ($p < 0.001$)
	Atypical lymphocyte ($p = 0.001$)

Duration: duration of full recovery from hepatitis, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio.

Table 4. Comparison between Serologic and PCR Method Study according to Age Groups

	Serologic test study	PCR study
Age < 10 years	Duration ($p = 0.017$) PT-INR ($p = 0.013$)	Duration ($p < 0.001$)
Age \geq 10 years	Duration ($p < 0.001$) Splenomegaly ($p = 0.001$) AST ($p = 0.027$) ALT ($p = 0.001$) PT-INR ($p < 0.001$) Albumin ($p = 0.007$) AST/ALT ($p = 0.007$)	Duration ($p < 0.001$) Splenomegaly ($p < 0.001$) AST ($p = 0.038$) ALT ($p = 0.004$) PT-INR ($p < 0.001$) Albumin ($p < 0.001$) Protein ($p = 0.002$) Atypical lymphocyte ($p = 0.011$)

Duration: duration of full recovery from hepatitis, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

고찰

EBV의 초회감염 및 재활성화의 진단에 혈청학적 항체검사를 이용하는 경우가 많은데 이 경우 급성 A형 간염과 같은 급성 염증성 질환에서 비특이적인 교차 반응으로 인한 위양성의 결과가 나타날 수 있다. 또 혈청학적 항체검사는 중합효소연쇄반응에 비해 초회감염 및 재활성화를 진단하는데 부정확하다는 보고¹⁶⁾가 있어 본 저자들이 과거 보고하였던 EBV의 재활성화가 A형 간염의 경과에 영향을 미친다는 것을 확실하게 하기 위하여 중합효소연쇄반응을 이용하여 EBV의 재활성화를 확인하고 연구를 진행하는 것이 필요하였다.

정상인이 EBV에 감염이 되었을 때 EBV는 면역기전을 회피하여 평생 동안 감염상태를 유지하는 것으로 알려져 있는데 이는 EBV의 유전자가 기억B세포(Memory B cell)에 전사(transcription)되지 않는 상태로 존재하여 T세포에 의한 면역반응을 피하기 때문으로 설명하고 있다¹⁷⁾. EBV의 초회감염이 일어나면 EBV의 유전자는 B세포 내부로 침투하는데 B세포의 항원제시(antigen presentation)가 일어나며 CD 4+ 및 CD 8+ T세포에 의한 면역반응으로 인해 EBV에 감염된 B세포는 사라지게 된다. 그러나 감염된 B세포의 증식이 2차림프조직(secondary lymphoid tissue) 내에서 일어나면서 감염된 B세포는 말초에 들어가기 전에 기억B세포로 전환되고 잠복기의 제한된 형태로 바뀌게 되어 T세포에 의한 면

역반응을 회피하게 된다. 이러한 과정을 통해 EBV는 면역능력이 정상인 숙주에서도 평생동안 감염상태를 유지한다는 것이다.

건강한 사람에서 EBV의 재활성화는 약 3%에서 발견된다고 알려져 있으며, 본 연구에서는 급성 A형 간염이 있는 환자에서 EBV가 재활성화된 비율이 35.3%에 이르는 것으로 나타나 과거 여러 질병 상태에서 보고되었던 EBV 재활성화 빈도보다^{14,15,18)} 더 높았다. 급성 A형 간염이 발병한 경우 EBV의 재활성화 빈도가 크게 증가한 것인데 이의 원인에 대해 아직 진행되어 있는 연구가 없지만 A형 간염 바이러스 감염은 바이러스 자체의 세포변성(cytopathic) 효과뿐만 아니라 T세포와 관련된 면역기전에 의해 간세포에 손상을 줄 수 있는 것으로 알려져 있고^{19,20)} EBV의 재활성화와 T세포 관련 면역 기전에는 유의한 관련이 있어^{21~23)} A형 간염에 의한 T세포 관련 면역기전의 활성화가 EBV의 재활성화와 관련이 있지 않을까 추측 가능하다. 또한 스트레스 호르몬이 증가하였을 때 EBV의 재활성화가 증가하는 것이 알려져 있는데⁶⁾ 급성 A형 간염에 의한 신체적, 정신적 스트레스로 인해 EBV의 재활성화가 더 일어날 것으로 생각할 수 있다.

EBV의 재활성화는 여러 질환과의 연관성이 알려져 있는데 상부위장관 출혈의 병소에서 발견되거나¹⁰⁾, 포도막염이 있는 환자에서 시행한 EBV의 혈청학적 검사

에서 재활성화의 빈도가 높았으며¹²⁾, 전자율신경기능 이상(pandysautonomia) 및 장 거짓막힘(intestinal pseudoobstruction)과 관련된 EBV의 재활성화 증례⁸⁾가 있고, 원인을 알 수 없는 간염에서 EBV가 관여하고 있음이 보고되고 있으며⁹⁾, 모기물림에 대한 과민증에서 CD 4+ T 세포에 의한 EBV의 재활성화가 관찰되었다²⁴⁾. 또한 과거 본 저자들의 보고에 의하면 급성 A형 간염이 있는 환아에서 EBV가 재활성화되면 비활성화군보다 간염으로부터 완전히 회복되는 데 걸리는 시간이 더 오래 걸리는 것으로 나타났다¹³⁾. 이는 본 연구에서도 확인할 수 있는데 10세 미만의 환아들에 대한 결과를 보면 다른 소견의 유의한 차이는 없으나 간염회복기간만 차이가 있는 것을 확인할 수 있으며 EBV의 재활성화가 있는 경우 간염으로부터 회복이 더디다는 것으로 해석할 수 있다. 또한 간염의 예후를 결정하는 혈청단백이나 알부민의 농도, PT-INR도 재활성화군에서 통계적으로 유의미하게 좋지 않은 결과를 보였기에 EBV의 재활성화가 간기능에 이상을 일으키며 A형 간염의 임상경과에 좋지 않은 영향을 미친다는 것을 보여준다고 할 수 있다.

나이에 따라 결과를 비교하여 보면 나이가 어린 환아보다는 나이가 많은 환아에서 EBV의 재활성화가 많음을 알 수 있는데 이는 나이가 많을수록 잠복기 상태인 EBV감염의 유병률이 높으므로 나이가 많은 환아에서 재활성화의 확률이 증가한 것으로 생각할 수 있다. 소아에서 급성 A형 간염은 임상 증상이 심하지 않으나 성인의 경우에서 80% 이상이 심한 증상이 나타나는 것으로¹⁹⁾ 알려져 있고 본 연구에서 보듯 10세 이상의 급성 A형간염 환아에서 EBV의 재활성화의 빈도가 높고 재활성화가 일어나면 비활성화군에 비해 임상양상이 좋지 않으므로 급성 A형 간염이 있는 환아에서 EBV의 재활성화는 나이가 많을수록 주의해야 할 것이다.

지난 연구결과와 비교하였을 때 최소 혈청 단백질농도가 추가로 유의한 결과를 나타낸 것으로 보아 EBV의 재활성화가 간기능에 이상을 일으키며 A형 간염의 임상경과에 좋지 않은 영향을 미친다는 것을 더 확실하게 나타냈다고 할 수 있다. 또 지난 연구에서 10세 미만의 환아군에서 간염회복기간과 PT-INR이 차이를 보였으나 본 연구에서는 간염회복기간만이 차이를 보이고 10세 이상의 환아군에서 최소 혈청 단백질농도가 추가로 유

의한 결과를 보인 것은 나이가 많을수록 EBV의 재활성화가 더 좋지 않은 경과를 보인다는 것을 확실히 하는 것이다.

본 연구는 단일기관 연구로서 그 대상자 수가 적었다는 점과 급성 A형 간염의 경과가 좋다고 알려져 있기에 간조직 검사를 진행하지 않아 EBV의 재활성화가 간에 미치는 영향을 조직학적 결과로 확인할 수 없었다는 한계가 있으나, EBV의 중합효소연쇄반응을 통해 과거 연구보다 정확한 재활성화 상태를 확인하였으며 이를 바탕으로 급성 A형 간염 환아에서 EBV의 재활성화는 빈도가 정상인에 비해 높으며 간염의 경과에 좋지 않은 영향을 미치고 나이가 많은 환아에서 더 좋지 않은 경과를 보인다는 것을 확인할 수 있었다. 앞으로 더 많은 환아를 대상으로 조직학 결과를 포함한 연구가 진행된다면 이러한 영향과 대해 더 확실하게 알 수 있을 것이다.

요 약

목적: 본 저자들은 급성 A형 간염 환아에서 EBV의 재활성화가 증가하였고 EBV의 재활성화가 A형 간염의 경과에 영향을 미치는 지 보고한 바 있으나 과거 연구의 한계를 극복하고자 중합효소연쇄반응을 시행하여 EBV의 재활성화가 확인된 급성 A형 간염 환아들의 임상경과를 분석하기로 하였다.

방법: 과거 연구와 동일한 대상으로 2008년부터 2010년까지 세브란스병원에서 급성 A형 간염으로 진단받은 19세 이하의 환자 중 EBV PCR을 추가로 시행한 34명으로 제한하여 입원 당시의 나이, 성별, 간염으로부터 완전히 회복될 때까지 걸린 기간, 혈청검사 결과, 초음파검사 결과를 조사하였다. 대상 환아를 EBV의 비활성화군과 재활성화군으로 나누어 결과를 비교하였고 10세를 기준으로 환아를 나누어 비활성화군과 재활성화군을 비교하였으며 이번 연구 결과와 과거연구 결과에서 유의하게 나온 항목을 비교분석하였다.

결과: 재활성화된 비율은 35.3%였고 비활성화군과 재활성화군을 비교하였을 때 AST ($p=0.001$), ALT ($p<0.001$), AST/ALT ratio ($p=0.002$), 이환 기간 중의 최소 단백질량($p<0.001$), 이환 기간 중의 최소 알부민($p<0.001$), 비정형림프구의 백분율($p=0.001$), PT-INR ($p<$

0.001), 간염회복기간($p < 0.001$), 비장비대($p < 0.001$)가 통계적으로 유의한 차이를 보였고 10세 미만에 비해 10세 이상의 환자에서 EBV가 재활성화 되었을 때 임상양상이 더 좋지 않았다. 지난 연구결과와 비교하였을 때 최소 혈청 단백질농도($p < 0.001$)가 추가로 유의하였으며 10세 미만의 환자군에서 PT-INR의 차이가 사라지고 10세 이상의 환자군에서 최소 혈청 단백질농도가 추가로 유의한 결과를 보였다.

결론: 중합효소연쇄반응을 이용한 본 연구에서도 급성 A형 간염 환자에서 EBV의 재활성화가 흔하며 간염의 경과에 좋지 않은 영향을 미치고 나이가 많은 환자에서 더 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) El-Kamary SS, Cheng TL. Hepatitis A. *Pediatrics in Review* 2005;26:75-6.
- 2) Jung YK, Kim JH. Epidemiology and clinical features of acute hepatitis A: from the domestic perspective. *Korean J Hepatol* 2009;15:438-45.
- 3) Hallee TJ, Evans AS, Niederman JC, Brooks CM, Voegtly H. Infectious mononucleosis at the United States Military Academy. A prospective study of a single class over four years. *Yale J Biol Med* 1974;47:182-95.
- 4) Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, et al. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood* 2009;113:2629-36.
- 5) Gotlieb-Stematsky T, Rannon L, Vonsover A, Varsano N. Stimulation of antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) in acute viral infections. *Arch Virol* 1978;57:199-204.
- 6) Stowe RP, Pierson DL, Barrett AD. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. *Psychosom Med* 2001;63:891-5.
- 7) Nystad TW, Myrnel H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2007;38:292-7.
- 8) Besnard M, Faure C, Fromont-Hankard G, Ansart-Pirenne H, Peuchmaur M, Cezard JP, et al. Intestinal pseudo-obstruction and acute pandysautonomia associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:280-4.
- 9) Drebber U, Kasper HU, Krupacz J, Haferkamp K, Kern MA, Steffen HM, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J Hepatol* 2006;44:879-85.
- 10) Lavin AC, Roman JG, Zarate SA, Porras MC, Caviedes JR. Acute upper gastrointestinal bleeding associated with Epstein-Barr virus reactivation in an immunocompetent patient. *Am J Gastroenterol* 2009;104:253-4.
- 11) Rajwal S, Davison S, Wyatt J, McClean P. Primary Epstein-Barr virus hepatitis complicated by ascites with Epstein-Barr virus reactivation during primary cytomegalovirus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:87-90.
- 12) Touge C, Agawa H, Sairenji T, Inoue Y. High incidence of elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in patients with uveitis. *Arch Virol* 2006;151:895-903.
- 13) Kim SY, Ryu IS, Baek SH, Chung KS, Koh H. Concurrent reactivation of latent EBV with hepatitis A can affect clinical feature of childhood hepatitis. *Acta Paediatr* 2010;99:1258-62.
- 14) Obel N, Hoier-Madsen M, Kangro H. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. *APMIS* 1996;104:424-8.
- 15) Chung JL, Kim HS. Clinical usefulness of EBV-specific antibody panel test and PCR genotyping in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:320-9.
- 16) Luderer R, Kok M, Niesters HG, Schuurman R, de Weerd O, Thijsen SF. Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation. *Mol Diagn* 2005;9:195-200.
- 17) Rowe M, Zuo J. Immune responses to Epstein-Barr virus: molecular interactions in the virus evasion of CD8+ T cell immunity. *Microbes Infect* 2010;12:173-81.
- 18) Ternak G. Epstein-Barr virus reactivation. *Lancet Infect Dis* 2003;3:271.
- 19) Siegl G, Weitz M. Pathogenesis of hepatitis A: persistent viral infection as basis of an acute disease? *Microb Pathog* 1993;14:1-8.
- 20) Vallbracht A, Maier K, Stierhof YD, Wiedmann KH, Flehmig B, Fleischer B. Liver-derived cytotoxic T cells in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 1989;160:209-17.
- 21) Rickinson AB, Moss DJ, Allen DJ, Wallace LE, Rowe M, Epstein MA. Reactivation of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells by in vitro stimulation with the autologous lymphoblastoid cell line. *Int J Cancer* 1981;27:593-601.

- 22) Fukuda M, Satoh TA, Takanashi M, Hirai K, Ohnishi E, Sairenji T. Inhibition of cell growth and Epstein-Barr virus reactivation by CD40 stimulation in Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Viral Immunol* 2000;13:215-29.
- 23) Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, Claas EC, Kroes AC, Hislop AD, et al. Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV-specific T cell reconstitution. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1743-8.
- 24) Asada H, Miyagawa S, Sumikawa Y, Yamaguchi Y, Itami S, Suguri S, et al. CD4+ T-lymphocyte-induced Epstein-Barr virus reactivation in a patient with severe hypersensitivity to mosquito bites and Epstein-Barr virus-infected NK cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1601-7.