

혈청 HBeAg 유무와 결핵 감염의 관련성

경북대학교 의과대학 예방의학교실

김 장 락·박 정 한

= Abstract =

Association between Serum HBeAg Status and Tuberculosis Infection

Jang Rak Kim, Jung Han park

*Department of Preventive Medicine and Public Health,
Kyungpook National University College of Medicine*

To examine the association between serum HBeAg status and tuberculosis infection, we reviewed medical records of 579 inpatients who had serum HBeAg test with RIA method at the Department of Nuclear Medicine of Kyungpook University Hospital from January 1, 1985 to December 31, 1987.

HBeAg positive patients had lower tuberculosis infection rate(5.0%) than that of HBeAg negative patients(9.8%) and the odds ratio of HBeAg associated with tuberculosis was 0.48(95% C.I.:0.22-1.08). Similar relationship was found in the patients of hepatobiliary diseases; tuberculosis infection rate was 4.4% in HBeAg positive patients, 8.1% in HBeAg negative patients, and the odds ratio was 0.52(95% C.I.:0.17-1.35).

Although the association did not reach the statistical significance level of 0.05, the negative association was consistent with other study done on Southeast Asian population of Philadelphia. A cohort study in general population is warranted to confirm above findings because of the limitations on hospital-based data.

I. 서 론

최근 McGlynn 등(1985)은 미국 필라델피아에 정착한 인도지나 난민을 대상으로 결핵의 isoniazid 예방적 치료가 간손상에 미치는 효과를 보기 위한 연구에서 투버큐린 반응 유무와 B형 간염 바이러스 표지자 중 HBeAg 유무와의 역상관 관계를 관찰해서 결핵 감염과 B형 간염 바이러스 감염은 서로에 대해 우월(dominant)하게 작용한다는 가설을 세우고, BCG 인공 면역이 B형 간염 감염을 줄일 수 있을 것이라고 했다.

HBeAg은 B형 간염 표지자 중 HBsAg 양성 혈청에서만 나타나는 HBcAg의 분해물로서(Hoofnagle, 1981) 지속

적인 간기능의 이상, B형 간염의 감염력과 바이러스의 증식을 나타내는 지표(Maynard 등, 1976)라고 한다.

우리 나라에서는 B형 간염 감염률과 결핵의 유병률이 높아 중대한 국민 보건 문제가 되고 있다. B형 간염 감염을 나타내는 혈청 표지자 중 HBsAg 양성률은 7-13%(이강훈 등, 1983; 최홍재 등, 1983; 김용진 등, 1983; 유건, 1984; 김영식 등, 1985; 김세종 등, 1986; 주인호 등, 1986; 박정한 등, 1987; 유근영 등, 1988)로, 또 표지자 중 HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc 가운데 한 가지 이상 양성이면 B형 간염 감염이라 할 때 감염률은 49-81%(최홍재 등, 1983; 김영식 등, 1985; 주인호 등, 1986; 박정한 등, 1987; 유근영 등, 1988)로 각각 추정되고 있다. 결핵 유병률은 1975년 3.3%, 1980년 2.5%, 1985년 2.2%로(보건사회부·

대한결핵협회, 1985) 감소 추세에 있으나 여전히 다른 나라에 비해 높다.

그러나 이 중요한 두 질환의 상호 관련성에 대하여는 규명된 바 없으며 다만 Mackaness(1968)는 결핵균에 의해 획득된 세포 면역은 바이러스를 포함한 다른 통성 세포내 기생충(facultative intracellular parasite)에 대해서도 비특이적으로 작용한다는 가설을 세운 바 있다. 반면 일반적으로 세포 면역이 강해되어 있다고 생각되는 나병에서는 HBsAg 제거 능력이 부족하여 HBsAg 양성률이 높다는 추론(Blumberg와 Melartin, 1970)도 있고, 나환자의 면역 상태가 HBsAg 양성률에 직접적인 영향이 있다는 증거를 발견하지 못한 연구(박영주 등, 1978)도 있다. 또 나병과 결핵은 서로 길항 작용을 한다는 연구(Chaussinad, 1948)도 있고, 나종형 나병의 사망 원인은 대부분 결핵이라는 상반된 연구(Arnold, 1956; 김규태, 1969)도 있어 이들 질병의 관련성에 대해 결론은 내리지 못한 상태이다.

이에 본 조사는 결핵의 자연감염과 BCG의 접종률이 높음에도 B형 간염 감염률이 높은 우리 나라에서 B형 간염 혈청 표지자 중 HBeAg 유무와 결핵 감염과의 관련성을 확인하기 위하여 시도되었다.

II. 대상 및 방법

1985년 1월 1일부터 1987년 12월 31일까지 경북 대학교 병원 핵의학과에서 방사능 면역법(Radioimmunoassay)으로 HBeAg 검사를 한 1,907건에 대하여 핵의학과와 HBeAg 검사 기록부에서 의무 기록지 번호, 성, 나이, HBeAg 검사 결과에 대한 자료를 찾아내고, 의무 기록실에서 의무 기록지를 열람해서 입원 유무, B형 간염 표지자의 발현 양상, 결핵 감염의 유무, 그리고 최종 진단명에 대한 자료를 얻었다. 한 환자가 중복 검사를 받은 경우는 연구에 필요한 모든 자료를 얻을 수 있었던 때의 의무 기록을, 그리고 여러번 입원했을 때는 가장 빠른 입원 기록을 선택하고 중복된 359건은 제외하여 1,548건이 남게 되었다. 이 중 의무 기록지를 찾을 수 있었던 것은 1,350건이었고, 198건은 의무 기록지 번호의 부정확한 이기, 의무 기록지의 대출 등으로 열람하지 못했다. 또 입원 환자의 경우는 반드시 흉부 X선 촬영을 하므로 결핵의 유무를 알수 있지만, 외래 환자의 경우는 일률적으로 X선 촬영을 하는 것이 아니므로 결핵의 유무를 알수 없

제외한 결과 입원 환자 579명을 분석 대상으로 하게 되었다.

결핵 및 다른 질환의 진단명은 흉부 X선 소견, 임상 증상, 임상 병리 검사 소견 또는 조직 생검에 의해 내려진 진단으로 의무 기록지의 퇴원 요약지에서 얻었다. 결핵 감염 상태는 결핵과 비결핵으로 구분하였다. 결핵에는 활동성 폐결핵, 생검 등으로 진단된 폐 이외 장기의 결핵, 그리고 비활동성 폐결핵을 포함시켰다. 비활동성 폐결핵은 흉부 X선상 결핵소견이 있었으나 일정 기간 추적하였던 결과 비활동성으로 판정된 경우이다. 의무 기록지에 결핵 감염에 대한 아무런 기록이 없는 경우를 비결핵으로 간주하였다.

자료의 분석은 혈청 HBeAg 유무와 결핵 감염 유무와의 관련성을 2X2 표를 만들어 Chi-square test로 검정하고 교차비의 95% 신뢰 구간계산은 Mantel-Haenszel 통계치를 이용한 Miettinen 법(Schlesselman, 1982)을 이용하였다.

III. 성 적

분석 대상자의 성 및 연령별 분포는 남자가 68.6%, 여자가 31.4%로 남자가 많았고, 남자에서는 40-49세가 24.2%로 가장 많고 여자에서는 50-59세가 23.6%로 가장 많은 것을 제외하고는 남녀간의 연령 분포에 큰 차이가 없었다. 전체적으로는 40-49세와 50-59세가 각각 20.2%와 19.0%로 많았다(표 1).

Table 1. Age and Sex distribution of the study subjects

Age (years)	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-9	14	3.5	8	4.4	22	3.8
10-19	27	6.8	15	8.2	42	7.3
20-29	56	14.1	32	17.6	88	15.2
30-39	69	17.4	28	15.4	97	16.8
40-49	96	24.2	21	11.5	117	20.2
50-59	67	16.9	43	23.6	110	19.0
60-69	46	11.6	24	13.2	70	12.1
70≤	22	5.5	11	6.0	33	3.7
Total	397	100.0	182	100.0	579	100.0

HBeAg 발현 유무와 결핵 감염 유무와의 관련성은 HBeAg 양성인 사람 141명 가운데 7명(5.0%)이 결핵에 감염된 데 비해 음성인 사람 438명 가운데는 43명(9.8%)

이 결핵에 감염되어 교차비(odds ratio)가 0.48이었다. 그러나 이러한 관계는 5%의 통계적 유의성에는 약간 미달하였다(표 2).

HBeAg 음성자들의 연령이 양성자들보다 더 고령층에 분포하고, 결핵 환자들의 연령은 비결핵 환자들보다 더 고령층에 분포하고 있어 연령이 혼란 변수로 작용할 수 있으므로, 연령을 20세 간격으로 층화하여 연령별로

Table 2. Relationship between HBeAg and tuberculosis

HBeAg	Tuberculosis		No tuberculosis		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Positive	7	5.0	134	95.0	141	100.0
Negative	43	9.8	395	90.2	438	100.0
Total	50	8.6	529	91.4	579	100.0

Odds ratio=0.48(95% C.I.:0.22-1.08), p=0.07

Table 3. Relationship between HBeAg and tuberculosis by age group

Age (years)	HBeAg	Tuber- culosis	No tuber- culosis	Total	Odds ratio (95% C.I)	p-value
9-19	Positive	1	12	13	1.33(0.00-186.8)	0.81
	Negative	3	48	51		
20-39	Positive	3	65	68	0.73(0.02-10.80)	0.65
	Negative	7	110	117		
40-59	Positive	3	51	54	0.54(0.11-2.10)	0.33
	Negative	17	156	173		
60<	Positive	0	6	6	0.38(0.13-1.80)	0.28
	Negative	16	81	97		
Total	Positive	7	134	141	0.48*(0.22-1.08)	0.07
	Negative	43	395	438		

* : Crude odds ratio

Mantel-Haenszel summary odds ratio: 0.63(95% C.I.:0.33-1.20)

Table 4. Final diagnosis of study subjects by tuberculosis infection

Diagnosis	Tuberculosis(%)	No tuberculosis(%)	Total(%)
Acute viral hepatitis(B)	3 (6.0)	48 (9.1)	51 (8.8)
Chronic active hepatitis	0 (-)	47 (8.9)	47 (8.1)
Chronic liver disease	8 (16.0)	49 (9.3)	57 (9.8)
Hepatoma	3 (6.0)	64 (12.1)	67 (11.6)
Cirrhosis	7 (14.0)	62 (11.7)	69 (11.9)
Chronic active hepatitis and cirrhosis	1 (2.0)	16 (3.0)	17 (2.9)
Acute viral hepatitis(other than B)	0 (-)	14 (2.6)	14 (2.4)
Drug induced hepatitis	2 (4.0)	3 (0.6)	5 (0.9)
Other liver disease	0 (-)	36 (6.8)	36 (6.2)
Hepatitis	4 (8.0)	20 (3.8)	24 (4.1)
Biliary tract disease	1 (2.0)	30 (5.7)	31 (5.4)
Other disease	21 (42.0)*	138 (26.1)	159 (27.5)
Total	50 (100.0)	529 (100.0)	579 (100.0)

* : p<0.05 compared with no tuberculosis

HBeAg 유무와 결핵 감염과의 관계를 본 결과 교차비가 0-19세군에서 1.33, 20-39세군 0.73, 40-59세군 0.54, 그리고 60세 이상군은 0.38로 연령이 증가할수록 교차비가 감소하였다. 그러나 각 연령층에서의 교차비는 통계적으로 유의한 것은 아니었다. 60세 이상군의 HBeAg 양성이고 결핵인 사람이 한 사람도 없는 경우 교차비의 추정치는 각 cell에 1/2를 더하는 pseudo-count 방법(Anscombe, 1956)을 이용하였다. 각 연령군의 표본수가 다른 것을 교정해 주기 위해 Mantel-Haenszel 총괄 교차비를 구했더니 0.63으로 역시 통계적으로 유의하지 않았다(표 3).

퇴원 당시 최종 진단명과 결핵 감염 상태를 보면 비결핵 환자군에서는 간담도계 질환이 73.9%였고 결핵 환자군에서는 간담도계 질환이 58.0%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$) (표 4).

입원한 질병에 따라 HBeAg 검사를 하는 율이 다를 것이므로 거의 일률적으로 검사를 하게 되는 간담도 질환으로 진단된 사람만을 대상으로 HBeAg 발현 유무와 결핵 감염 유무와의 관련성을 보았다. HBeAg 양성인 사람 136명 가운데 6명(4.4%)이 결핵에 감염된 데 비해 음성

Table 5. Relationship between HBeAg and tuberculosis among patients with hepatobiliary diseases

HBeAg	Tuberculosis		No tuberculosis		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Positive	6	4.4	130	95.6	136	100.0
Negative	23	8.1	261	91.9	284	100.0
Total	29	6.9	391	93.1	420	100.0

Odds ratio=0.52(95% C.I.:0.17-1.35), $p=0.16$

인 사람 284명 가운데는 23명(8.1%)이 결핵에 감염되어 HBeAg 양성인 사람들의 결핵 감염률이 역시 낮아 교차비가 0.52였으나 통계적 유의성에는 미달하였다(표 5).

IV. 고 찰

본 연구의 분석 대상 인구는 RIA 방법으로 HBeAg 검사를 받은 입원 환자들이므로 B형 간염 표지자 검사를 받을 필요가 있었던 환자들이 선택적으로 많이 포함되었다. 또한 결핵 환자 비율이 8.6%로 일반 인구의 결핵 유병률 2.2%(보건사회부·대한결핵협회, 1985)보다 상당히 높은 율을 나타냈는데 이것은 결핵 유무가 입원 율에 영향을 미친 것과 폐결핵 이외 다른 장기의 결핵과 비활동성 폐결핵이 포함되었기 때문이다. 비록 연구 대상

자들이 선택적으로 뽑히기는 했으나 HBeAg 검사를 받은 사람들을 양성자와 음성자로 나누어 결핵 감염과의 관련성을 보았기 때문에 선택 편견이 큰 문제가 되지 않는 것으로 판단된다. 오히려 병원 자료이기 때문에 HBeAg 유무와 결핵 환자의 구분이 명확하여 분류 편견이 적다는 장점이 있다.

HBeAg 양성군에서 결핵 환자의 비율이 5.0%로 음성군의 9.8%보다 낮고 HBeAg 유무와 결핵 감염 유무의 교차비가 0.48로 비록 5% 유의 수준에는 약간 미달했지만 McGlynn 등(1985)이 제시한 가설과 일치하는 역상관 관계를 나타냈다. 그러나 HBeAg 음성자들의 연령이 양성자들보다 더 고령층에 분포하고 있고, 결핵 환자들의 연령이 비결핵 환자들보다 더 고령층에 분포하고 있어서 연령이 혼란 변수(confounder)로 작용했을 가능성이 있으므로 연령을 20세 간격으로 나누어 각 연령군에 대한 교차비를 구한 결과 0-19세군의 1.33에서 60세 이상군의 0.38로 교차비가 감소하여 연령과 상호 작용(interaction)이 있음을 나타냈으나 각 연령군의 교차비가 모두 통계적으로 유의한 것이 아니므로 결론을 내릴 수 없었다. 또 Mantel-Haenszel 방법에 의한 총괄 교차비가 0.63으로 조교차비 0.48보다 높아 연령이 어느 정도 혼란 변수로 작용했음을 알 수 있으나 그 차이가 큰 것은 아니었다. 비록 통계적으로 유의한 것은 아니나 20세 이상 연령군에서는 교차비가 모두 1 미만인데 0-19세 군만 1.33으로 1보다 큰 것이 흥미롭기는 하지만 이유를 찾을 수 없었다. 그러므로 일단 표본 오차로 간주하고 0-19세 군을 제외하고 20세 이상 모든 연령군에 대해 Mantel-Haenszel 총괄 교차비와 조교차비를 구한 결과 각각 0.58(95% C.I.: 0.30-1.16), 0.43(95% C.I.:0.18-1.01)로서 역시 통계적 유의성은 없었다.

결핵 환자들은 결핵 치료제에 의한 간기능 장애와 다른 간질환과 감별하기 위하여 비결핵 환자보다 실제 간담도계 질환이 없으면서 B형 간염표지자 검사를 받은 경우가 더 많아 이로 인한 편견을 없애기 위해 거의 일률적으로 B형 간염 표지자 검사를 받게 되는 간담도계 질환을 가진 환자군에서만 HBeAg 발현 유무에 따라 결핵 감염 상태와의 관계를 보았다. 그 결과 HBeAg 양성군에서 결핵 환자 비율이 4.4%인 데 비해 음성군은 8.1%, 교차비는 0.52로 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 HBeAg 양성군이 음성군보다 결핵 감염률이 낮은 현상을

보였다.

McGlynn 등(1985)은 투버큐린 반응 양성자를 결핵 감염으로 하였는데 본 연구에서는 결핵 감염에 활동성 폐결핵과 기타 장기의 결핵 그리고 비활동성 폐결핵을 포함시켰다. 결핵균에 의해 획득된 세포 면역의 유무라는 관점에서는 과거의 결핵 감염까지 전부 찾을 수 있는 투버큐린 반응 유무와 HBeAg 발현 유무와의 관련성을 보는 것도 의의있을 것이다. 그러나 본 조사 대상자들은 투버큐린 반응 검사가 되어 있지 않았고 또 우리나라에서는 BCG를 어린이의 기본 예방 접종으로 실시하고 있으며 BCG를 접종 받지 않은 사람이라도 결핵 자연 감염률이 25-29세에서 80.5%(보건사회부·대한결핵협회, 1985)로 높고, B형 간염 감염률도 49-81%(최홍재 등, 1983; 김영식 등, 1985; 주인호 등, 1986; 박정한 등, 1987; 유근영 등, 1988)나 되기 때문에 많은 사람들이 두 가지 질병에 모두 감염된 적이 있을 것이다. B형 간염 감염 표지자 가운데서도 HBeAg은 HBeAg 양성인 사람에서만 나타나고 감염력이 높고 바이러스 증식이 왕성하다는 것을 의미하므로(Maynard, 1976) 현재의 혈청 HBeAg 상태와 현재 결핵을 앓고 있거나 최근에 결핵을 앓은 여부와와의 관계를 보는 것도 두 질병이 서로 우월하게 작용한다는 가설을 뒷받침하는 자료로는 별 문제가 없는 것으로 생각된다. 만약 두 질환이 상호 우월하게 작용하는 것이 사실이라면 우리 나라에서 BCG와 B형 간염 예방 접종을 동시에 또는 비슷한 시기에 실시하고 있는 것에 문제가 있을 것이므로 두 질병의 관련성은 규명되어야 할 과제라고 생각된다.

본 조사에서 비록 통계적으로 유의한 수준에 도달하지는 못했으나 B형 간염 감염과 결핵과의 역상관 관계를 보여 McGlynn 등이 제시한 가설과 일치하는 조건을 보였으므로 이러한 관련성을 확인하기 더 많은 사람을 조사해 볼 필요가 있다. 다른 연구 방법으로 일반 인구 집단에서 결핵 감염 유무를 확인하여 감염자와 비감염자로 구분하고 이들을 일정 기간 추적하여 B형 간염에 감염 되는 율을 조사하면 더 확실한 자료를 얻을 수 있을 것이다.

V. 요 약

B형 간염 혈청 표지자 중 HBeAg 유무와 결핵 감염과의 관련성을 보기 위하여 1985년 1월 1일부터 1987년 12월

31일 사이 경북 대학교 병원 핵의학과에서 방사능 면역법으로 HBeAg 검사를 받은 입원 환자 579명을 대상으로 분석하였다.

HBeAg 양성군에서 결핵 환자 비율이 5.0%로 음성군에서의 9.8%보다 낮았고 교차비가 0.48(95% C.I.:0.22-1.08)이었으며, 간단도계 질환자만 보아도 HBeAg 양성군에서 결핵 환자 비율이 4.4%로 음성군의 8.1%보다 낮았고 교차비가 0.52(95% C.I.:0.17-1.35)로 B형 간염 감염과 결핵과의 역상관 관계를 나타내어 B형 간염과 결핵은 서로 우월하게 작용한다는 선행 연구의 가설과 일치하는 조건을 보였다. 그러나 이러한 관계가 통계적으로 5% 유의 수준에는 약간 못 미쳐 결론을 내릴 수 없었다.

본 연구는 입원 환자를 대상으로 하였기 때문에 선택 편견의 가능성을 배제할 수 없으나 일단 더 많은 환자들을 대상으로 조사해 볼 필요성이 있으며 일반 인구 집단에서 전향성 연구를 해 볼 필요가 있다.

참 고 문 헌

- 김규태, 갯생원 나환자의 결핵 실태에 관한 조사. 결핵 및 호흡기 질환 1969; 16(1): 14-28
- 김세중, 범희승, 조기현, 남광우, 홍경표, 김진석. 1984년 전남 및 제주지방 공무원의 HBsAg 및 anti-HBs 양성률에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1984; 31(3): 313-317
- 김영식, 김정순, 허봉렬. 건강인의 B형 간염 바이러스 표지자 양성률 및 B간염 예방 접종 후 항체 형성에 관한 연구. 한국역학회지 1985; 7(1): 8-15
- 김용진, 김성규, 박상희, 양응석, 유방현. HBsAg 양성 공혈자가족내 간염 B바이러스 표지자의 분포에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1983; 26: 884
- 박영주, 하용마, 문세광. 나환자에서 HBsAg의 출현 빈도. 대한피부과학회지 1978; 16(6): 443-447
- 박정한, 윤태현, 천병렬, 송정흡. 대구시내 의과 대학생들의 B형 바이러스 간염 감염률. 예방의학회지 1987; 20(1): 129-136
- 보건사회부·대한결핵협회. 제5차 전국 결핵 실태 조사 결과. 1985
- 유근. HBsAg 보유자의 역학적 조사. 대한내과학회잡지 1984; 27(6): 699-705
- 유근영, 박병주, 안윤옥. 정상성인에 있어서의 B형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청 역학적 연구. 예방의학회지 1988; 21(1): 89-98
- 이강준, 장용서, 노광해, 이권전, 조만구. 전투 경찰 대원에서의 B형 간염 표면 항원 및 항체의 발현 빈도에 관한

- 조사. 대한소화기병학회 잡지 1983; 15(2): 17-24
- 주인호, 한돈희, 황성주, 민창용, 조민기, 윤창순. 강원도 일부 주민의 HBV Markers의 역학적 조사 연구. 한국역학회지 1986; 8(2): 314-322
- 최홍재, 김영수, 박계숙, 이상인, 문영명, 강진경, 박인서. 한국인의 B형간염 바이러스 표지자 양성률에 관한 연구. 대한소화기병학회지잡지 1983; 15(2): 1-5
- Anscombe FJ. *On estimating binomial response relations. Biometrika* 1956; 43: 461-464
- Arnold HL. *Modern Concepts of Leprosy.* 1956
- Blumberg BS, Melartin L. *Australia antigen and lepromatous leprosy studies in south India and elsewhere. International Journal of Leprosy* 1970; 38(1): 60-67
- Blumberg BS, Melartin L. *Australia antigen and hepatitis. Arch Intern Med* 1970; 25: 287-292
- Chaussinad R. *Tuberculosis and leprosy antagonistic disease. Intern J Leprosy* 1948; 16: 431
- Hoofnagle JH. *Serologic markers of hepatitis B virus infection. Ann Rev Med* 1981; 32: 1-11.
- Maynard JE, Barrett DH, Murphy BL, Bradley DW, Berquist KR, Bender TR. *Relation of e antigen to hepatitis B virus infection in an area of hyperendemicity. The Journal of Infectious Diseases* 1976; 133(3): 339-342
- McGlynn KA, Lustbader ED, London WT. *Immune responses to hepatitis B virus and tuberculosis infections in Southeast Asian refugees. American Journal of Epidemiology* 1985; 122(6): 1032-1036
- Schlesselman JJ, Stolley PD. *Case-control Studies, New York, Oxford University Press, 1982, p. 188*
- Youmans GP. *Tuberculosis. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979, pp. 286-305*