

C형 간염 바이러스 RNA 유무에 따른 지질, 인슐린저항성 및 대사증후군 지표 수준의 차이

조성환¹⁾, 김윤진¹⁾, 이상엽^{2,3)}, 조병만⁴⁾, 황혜림¹⁾,

이유현¹⁾, 조영혜^{1,3)}, 탁영진¹⁾, 정동욱^{1,3)}, 이승훈¹⁾, 이정규^{1)*}

¹⁾부산대학교 의학전문대학원 가정의학교실, ²⁾부산대학교 의학전문대학원 의학교육실,
³⁾양산부산대학교병원 가정의학클리닉, ⁴⁾부산대학교 의학전문대학원 예방의학 및 산업의학교실

Comparison of the Serum Cholesterol, Insulin Resistance and Markers of Metabolic Syndrome Based on Hepatitis C Virus RNA

Sung-Hwan Cho¹⁾, Yun-Jin Kim¹⁾, Sang-Yeoup Lee^{2,3)}, Byung-Mann Cho⁴⁾,

Hye-Lim Hwang¹⁾, Yu-Hyeon Yi¹⁾, Young-Hye Cho^{1,3)}, Young-Jin Tak¹⁾,

Dong-Wook Jeong^{1,3)}, Seung-Hun Lee¹⁾, Jeong-Gyu Lee^{1)*}

¹⁾Department of Family Medicine, Pusan National University School of Medicine, ²⁾Medical Education Unit,
Pusan National University School of Medicine, ³⁾Family Medicine Clinic, Pusan National University Yangsan
Hospital, ⁴⁾Department of Preventive medicine and Occupational Medicine, Pusan National University
School of Medicine

= Abstract =

Objectives: We compared the difference of lipid, insulin resistance and metabolic markers based on HCV RNA in Korean adults.

Methods: This was a cross-sectional study of 222 subjects visited the health promotion center of Pusan national university hospital from 2004 to 2007. Subjects were anti-HCV antibody positive and were performed RT-PCR for HCV RNA. The HCV RNA (+) group were 85 subjects, HCV RNA (-) control group were 115 subjects, and the HCV RNA (-) but past positive group were 22 subjects. We performed anthropometry, anti-HCV, RT-PCR, plasma concentrations of insulin, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride.

Results: BMI, waist circumference, blood pressure, fasting plasma glucose, triglyceride, HDL cholesterol, insulin resistance such as HOMA-IR and QUICKI were not significantly different between HCV RNA positive and negative groups. The serum total cholesterol and LDL cholesterol level were significantly lower in the HCV RNA positive group than in the negative group (186.24±37.63 vs 197.22±37.23 mg/dl, p=0.041, 111.66±34.06 vs 121.38±35.50 mg/dl, p=0.042). After adjusting age and sex, high total cholesterol (≥ 200mg/dl) (adjusted OR=0.51, 95%CI 0.28-0.94, p=0.03) and high LDL cholesterol (≥ 130mg/dl) (adjusted OR=0.46, 95%CI 0.24~0.87, p=0.02) were inversely

associated with being HCV RNA positive ($p < 0.05$).

Conclusion: The serum total cholesterol and LDL-cholesterol level were significantly lower in HCV RNA (+) group than in HCV RNA (-) group, but not in HCV RNA (-) but past positive group. Prospective cohort studies are needed to clarify the relationship between HCV RNA and metabolic markers.

Key words: Hepatitis C, Insulin resistance, Metabolic syndrome

* Received November 21, 2016; Revised December 23, 2016; Accepted December 28, 2016.

* Corresponding author: 이정규, 부산광역시 서구 아미동 1-10번지 부산대학교 병원 융합의학연구동 4층 가정의학과 의국
Jeong-Gyu Lee, MD, Department of Family Medicine, Pusan National University School of Medicine, 1-10,
Ami dong, Seo gu, Busan

Tel: +82-51-240-7834, Fax: +82-51-240-7843, E-mail: jeklee@pnu.edu

※ 이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

서 론

세계 인구의 약 3%인 1억 7천만 명의 인구가 C형 간염에 감염되어 있으며[1], 40세 이상 한국 성인의 C형 간염 유병률은 1.29%이다[2]. C형 간염의 진단은 주로 항-C형 간염 바이러스 항체(anti-hepatitis C virus antibody, anti-HCV)의 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay) 검사를 먼저 시행한 후 재조합 면역점적 분석법(recombinant immunoblotting assay)으로 항체 특이성을 증명하거나 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)의 리보핵산(ribonucleic acid, RNA)을 역전사중합효소연쇄반응법(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)으로 검출하여 확진한다[3]. 한편, 선별검사로써 anti-HCV 효소면역측정법은 HCV 자체를 검출하는 것이 아니므로, 검사 대상자에 따라 그 결과가 다를 수 있다. 즉, 정상 성인과 같은 감염 저위험군에서는 위양성과 위음성을 각각 41%, 32% 정도 내포할 수 있다[4]. 또한 anti-HCV 효소면역측정법의 위음성 비율이 혈액공여자에서 8.1%, 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus) 감염 환자에서 16.7%로 나타난 바 있다[5].

한편, 한국 성인의 대사증후군 유병률은 18.8%에 이른다는 보고가 있으며[6], 이로 인하여 대사증후군의 병인 및 지표인 인슐린 저항성과 콜레스테롤에 영향을 미치는 인자에 대한 중요성이 부각된다. 최근 연구에 따르면, C형 간염 환자들에서 총콜레스테롤[7-10, 12], 저밀도지단백콜레스테롤[7,10,12] 및 중성지방[8,9,11,12]은 낮은 반면에, 국내외의 연구에서 조사된 바에 의하면 C형 간염 환자들에서는 인슐린저항성의 유병률[12] 및 당뇨병의 유병률은 높다[13-16]. 또한, 인슐린 저항성 자체도 높으며[17], 전체적으로는 대사증후군과 관련이 있는 것으로 나타났다[18-19]. 하지만, 콜레스테롤과 대사지표는 인종에 따라 차이가 있으며, 한국인을 대상으로 한 연구는 아직 부족하다. 국내의 연구에서는 당뇨병의 유병률만 파악했

을 뿐 인슐린저항성에 대해서는 조사되지 않았고[13], anti-HCV가 양성인 환자와 정상인만을 비교하여 HCV RNA에 대한 검사가 시행된 바는 없다[12]. 또한 외국의 연구에서도 현재까지 시행된 연구는 환자군만 RT-PCR을 시행하였거나, 환자군과 대조군 모두 RT-PCR이 시행되지 않았다는 제한점이 있다. 국내에서는 특히 만성 C형 간염의 유병률이 낮아 anti-HCV 단독 검사만으로 C형 간염과 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 대사증후군의 지표 사이의 관련성을 확인하는 것은 부족함이 있다[4].

따라서 본 연구는 이를 보완하여 anti-HCV가 양성인 성인에서 RT-PCR을 통해 HCV RNA가 양성인 사람, 음성인 사람과 과거 C형 간염 감염 이후 HCV RNA가 음전된 사람 간에 지질, 인슐린저항성과 대사증후군의 차이가 있을 것이라고 가정하고 이들 사이에 콜레스테롤, 인슐린저항성, 생화학적 대사지표 및 대사증후군 유병률의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지 7년 동안 부산의 일개 대학병원 건강검진센터 수진자 중 anti-HCV 검사를 시행한 35,077 명 중 anti-HCV 양성인 703 명을 대상으로 하였다. 이들 중, RT-PCR을 시행하지 않은 경우, 문진, 신체검사 및 혈액검사를 시행하여 B형 간염 표면항원이 양성인 경우, 검사수치가 기록되지 않은 경우, 운동, 흡연, 음주량 등이 조사되지 않은 경우, 17세 이하인 수진자를 제외한 총 222명이 연구대상자에 포함되었다. 이 중 HCV RNA가 양성인 현성 C형 간염 감염자는 85명(HCV RNA 양성군)이었고, HCV RNA가 음성인 137명 중 병력 조사를 통해 HCV RNA의 음전이 확인된 과거 C형 간염 감염자는 22명(HCV RNA 음전군), 병력 조사를 통해 C형 간염의 과거 감염이 확인되지 않은 군은 115명이었다(HCV RNA 음성군).

2. 측정 방법

연구 대상자에게 문진을 통해 현 병력, 과거 병력, 음주력, 흡연력 등을 조사하였다. 과거 병력 중 간염으로 진단 및 치료 받은 여부, C형 간염으로 진단 받은 사실이 있는지, HCV RNA가 양성이었던 적이 있는지의 여부를 의사 1명이 확인하였다. 신장과 체중은 검진용 가운을 착용한 상태로 전자식 신체계측기 HM-300 (Fanics co, Ltd, Busan, South Korea)을 이용하여 신장은 0.1cm, 체중은 0.1 kg까지 측정하였고 이를 이용하여 체질량지수 (kg/m^2)를 계산하였다. 혈압은 10분 이상 휴식 후 앉은 자세에서 자동혈압기 (BP-203 RV II, colin corp., Aichi, Japan)로 수축기혈압, 이완기혈압을 1회 측정된 수치를 기록하였다. 허리둘레 측정은 훈련된 의사가 세계보건기구(WHO)의 지침에 따라 측정하고, 0.1cm까지 기록하였다. 8시간 이상 공복상태에서 혈액을 채취하여 일반혈액검사, 생화학검사, 지질검사, 면역혈청검사를 하였다. 모든 대상자는 본인의 의사에 따라 복부컴퓨터 단층촬영(computer tomography, CT) 또는 복부초음파를 시행하였다. 간 효소치 및 감마-글루타밀전이효소는 Hitachi 7600 자동분석기(Hitachi Ltd, Nakashi, Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였고, 지질성분 중 총콜레스테롤은 TOSHIBA TBA200FR (TOSHIBA co., Ltd, Tokyo, Japan)를 사용하여 효소비색법(enzymatic colorimetric method)으로 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol), 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol)은 TOSHIBA TBA200FR (TOSHIBA co., Ltd, Tokyo, Japan)를 사용하여 직접측정법으로 측정하였고, 중성지방은 lipase, GK, GPO, POD with glycerol blank를 이용하여 측정하였다. 공복혈당은 포도당 산화효소법(LX-20, Beckman Coulter, USA)으로, 혈청인슐린농도는 Coat-A-Count[®] Insulin을 사용하여 solid-phase ¹²⁵I

radioimmunoassay 방법을 통해서 측정하였다. anti-HCV는 HCV[®] 3.2 (Donga Pharm, Seoul, Korea)를 이용하여 효소면역측정법으로 검사하였고, HCV RNA는 Amplicor[®] HCV monitor test (version 2.0, Roche Molecular diagnostics, IN, USA)를 사용하여 측정하였다. HCV RNA 정량검사의 최저 한계치는 15 IU/mL로 그 미만은 음성으로 표시하였고, 정성검사는 흡광도(optical densities, O.D) 0.15 미만을 음성으로 표시하였다.

생활방식은 음주, 흡연, 신체활동량에 대한 문진표를 바탕으로 의사 1명이 조사하였다. 음주는 현재 술을 마시는 음주군과 금주군으로 구분하였고, 흡연에 대해서는 흡연의 경험이 없는 비흡연군, 과거에 흡연을 하였으나 지금은 금연 중인 금연군, 현재 흡연 중인 흡연군으로 구분하였다. 신체활동량에 대해서는 일상생활을 가벼운 활동, 중등 활동, 심한 활동 3가지로 나누어 환자가 직접 작성하게 하였다.

3. 인슐린 저항성

인슐린저항성 지표인 HOMA-IR은 [Homeostasis model assessment index-insulin resistance: {fasting plasma insulin (μ U/mL) \times fasting plasma glucose (mg/dL)} / {(22.5 \times 18.182)}]를 이용하여 산출하였다[20]. 인슐린 감수성에 대한 정량적 기준치인 QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index)는 $1/(\log \text{공복 인슐린 } (\mu \text{ U/mL}) + \log \text{공복 혈당(mg/dL)})$ 로 산출하였다[21]. 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR은 대사증후군과 관련이 있는 기준치인 2.34이상을 인슐린 저항성이 있는 것으로 간주하였고 인슐린 감수성 지표인 QUICKI는 0.33이하를 대사증후군과 관련하여 인슐린 저항성이 있는 것으로 간주하였다[22].

4. 대사증후군의 정의

본 연구의 대사증후군의 진단은 2001년 National Cholesterol Education Program (NECP) Expert

Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)에서 정한 기준으로[23] 2005년 American Heart Association과 National Heart, Lung, and Blood Institute에서 새 가이드라인으로 제시한 AHA/NHLBI criteria을 사용하였다[24]. 복부비만항목은 한국인의 허리둘레 기준에 따라 남자 $\geq 90\text{cm}$, 여자 $\geq 85\text{cm}$ 를 적용하였다[25].

다음의 5가지 항목 중 3가지 이상을 만족하는 경우를 대사증후군으로 정의하였다.

- 1) 허리둘레 $\geq 90\text{ cm}$ (남자), $\geq 85\text{cm}$ (여자)
- 2) 혈압 $\geq 130/85\text{ mmHg}$ 또는 항고혈압약제 복용 중
- 3) 공복혈당 $\geq 100\text{ mg/dL}$ 또는 당뇨병 치료 중
- 4) 중성지방 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 또는 고지혈증으로 치료 중
- 5) HDL 콜레스테롤 $< 40\text{ mg/dL}$ (남자), $< 50\text{mg/dL}$ (여자) 또는 고지혈증으로 치료 중

5. 통계분석

HCV RNA 양성군과 음성군 간의 일반적 특성 및 생화학적 특성은 독립표본 t검정으로 비교하였다. 성별, 흡연여부, 음주, 신체활동량과 같은 명목변수는 카이제곱 검정으로 비교하였고, 중성지방, 인슐린저항성 (HOMA-IR), 인슐린감수성 (QUICKI)은 정규분포를 이루지 않아 Mann-Whitney 검정을 통한 비모수검정으로 비교하였다. 그리고 HCV RNA 양성군과 음성군 간에 C형 간염과 대사증후군, 생화학적 대사 지표들과의 관련성을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하여 분석하였다. HCV RNA 여부를 종속 변수로 하였고, 대사 지표가 정상에 비하여 높은지 여부, 대사증후군 유무, 인슐린 저항성 유무 등의 범주형 설명변수로 하여, 교차비와 95% 신뢰구간을 계산하였으며 통계학적 유의수준은 5%로 설정하였다. HCV RNA 양성군과 음성군 간의 차이도 상기와 동일한 방법으로 비

교하였다. 모든 통계분석은 SPSS version 12.0 for windows 한글판(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 연구 대상자들의 일반적 특성

HCV RNA 양성군에서 음성군에서보다 LDL 콜레스테롤 및 총콜레스테롤이 통계학적으로 유의하게 낮았다. 그 외 혈압, 공복혈당, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 복부둘레와 HOMA-IR, QUICKI 등에는 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 간 효소치 및 방사선학적 검사

C형 간염 감염군에서 비감염군보다 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 농도가 통계적으로 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$). 그러나 감마-글루타미르전이효소(γ -glutamyltransferase, GGT) 농도와 복부CT 또는 복부초음파를 통해 진단한 지방간과 간경변의 유병률은 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

3. 대사위험인자 및 대사증후군

HCV RNA 양성군에서 음성군보다 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상인 비율과 총콜레스테롤이 200 mg/dL 이상인 비율이 통계학적으로 유의하게 낮았고, 이것은 나이와 성별을 보정한 뒤에도 유사한 결과를 보였다 ($P < 0.05$). 대사증후군의 유병률과 고중성지방혈증의 비율은 C형 간염 감염군에서 높은 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의하지 않았다. 그 외 대사증후군과 관련된 높은 혈압 또는 공복혈당장애, 고중성지방혈증, LDL 콜레스테롤혈증, 복부비만의 유병률은 통계학적인 유의성이 없었다. 인슐린저항성도 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 3).

Table 1. Baseline characteristics of the HCV RNA positive and negative group*

Variables	HCV RNA(+)	HCV RNA(-)	p-value
Number	85	115	
Sex (female, %)	50	60	0.350
Age	53.87 ± 10.73	52.99 ± 11.42	0.581
Systolic BP (mmHg)	125.18 ± 20.06	123.17 ± 17.85	0.458
Diastolic BP (mmHg)	76.58 ± 11.60	75.06 ± 10.45	0.334
BMI (Kg/m ²)	23.82 ± 2.36	23.17 ± 2.86	0.087
Waist circumference (cm)	83.12 ± 8.10	82.36 ± 8.75	0.534
Body fat(%)	26.95 ± 5.31	25.43 ± 6.09	0.065
Soft lean mass (kg)	42.72 ± 7.20	42.28 ± 8.64	0.700
FPG (mg/dl)	96.84 ± 25.00	98.23 ± 29.14	0.724
Fasting insulin	4.70 ± 3.08	4.96 ± 3.44	0.578
TC (mg/dl)	186.24 ± 37.63	197.22 ± 37.23	0.041
LDL-C (mg/dl)	111.66 ± 34.06	121.38 ± 35.50	0.042
Triglyceride (mg/dl) [†]	92.00 (32-293)	97.00 (26-505)	0.453
HDL-C (mg/dl)	53.69 ± 13.82	53.58 ± 14.54	0.956
TC/HDL-C	3.72 ± 1.42	3.97 ± 1.40	0.218
Uric acid (μ U/mL)	5.01 ± 1.38	5.06 ± 1.59	0.827
hsCRP (mg/dl)	0.09 ± 0.19	0.13 ± 0.27	0.251
HOMA-IR [‡]	0.97 (0.02-5.08)	0.99 (0.03-15.47)	0.642
QUICKI	0.41 ± 0.98	0.26 ± 0.94	0.304
QUICKI [‡]	0.39 (0.30-1.06)	0.38 (0.26-0.94)	0.642
Medication (%) [†]			
Hypertension	12 (14.11)	22 (19.1)	0.447
Diabetes	4 (4.7)	7 (6.1)	0.762
Dyslipidemia	2 (2.4)	5 (4.3)	0.701
Smoking (%) [†]			0.720
Current smoker	25 (29.4)	28 (24.3)	
Non-smoker	46 (54.1)	66 (57.4)	
Former smoker	14 (16.5)	21 (18.3)	
Alcohol drinking (%) [†]	34 (40.0)	46 (40.0)	0.752
Physical activity (%) [†]			0.811
Mild	44 (51.8)	62 (53.9)	
Moderate	37 (43.5)	45 (39.1)	
Severe	4 (4.7)	8 (7.0)	

* Plus-minus values are means \pm SD, [†] x² test, [‡] MEAN+RANGE BY Mann-Whitney U test, BMI: body mass index, BP: blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, TC: total cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance, hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

Table 2. Comparison of liver enzyme and radiologic finding for fatty liver or liver cirrhosis between HCV RNA positive and negative group*

Variables	HCV PCR(+)	HCV PCR(-)	p-value
Number	85	115	
AST	44.66 ± 33.53	29.48 ± 27.26	<0.001
ALT	49.28 ± 41.47	28.46 ± 28.52	<0.001
GGT	54.01 ± 79.25	62.90 ± 329.59	0.808
Fatty liver	9 (10.6)	13 (11.3)	0.873
Liver cirrhosis	1 (1.2)	2 (1.7)	0.746

*Data are means ± SD or number(%), AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: γ -glutamyltransferase

Table 3. Crude and adjusted odds ratio of each risk factor for being HCV RNA(+) compared to no risk factor for metabolic syndrome

Variables	HCV RNA(+)	HCV RNA(-)	Crude OR(95%CI)	p-value	Adjusted OR(95%CI)	p-value [‡]
Number	85	115				
FPG ≥ 100mg/dl(%)	22 (25.9)	31 (27.0)	0.95 (0.50-1.79)	0.87	0.97 (0.50-1.88)	0.92
Abdominal obesity(%)*	22 (25.9)	33 (28.7)	0.87 (0.46-1.62)	0.64	0.86 (0.46-1.62)	0.64
TG ≥ 150mg/dl(%)	14 (16.5)	32 (27.8)	0.51 (0.25-1.03)	0.06	0.53 (0.26-1.07)	0.08
Low HDL-C (%) [†]	21 (24.7)	34 (29.6)	0.78 (0.41-1.48)	0.45	0.76 (0.40-1.43)	0.39
BP ≥ 130/85mmHg(%)	40 (47.1)	48 (41.7)	1.24 (0.71-2.18)	0.45	1.20 (0.65-2.21)	0.57
Metabolic syndrome	15 (17.6)	32 (27.8)	0.56 (0.28-1.11)	0.10	0.54 (0.27-1.09)	0.09
HOMA-IR ≥ 2.34(%)	9 (10.6)	13 (11.3)	0.93 (0.38-2.29)	0.87	0.98 (0.39-2.46)	0.97
QUICKI (%)	7 (8.2)	9 (7.8)	1.06 (0.38-2.96)	0.92	1.13 (0.40-3.21)	0.82
TC ≥ 200mg/dl(%)	10 (11.8)	15 (13.0)	0.53 (0.29-0.97)	0.04	0.51 (0.28-0.94)	0.03
LDL-C ≥ 130mg/dl(%)	19 (22.4)	44 (38.3)	0.47 (0.25-0.88)	0.02	0.46 (0.24-0.87)	0.02

*The Asia Pacific abdominal obesity criterion (waist circumference > 90cm in men, > 85cm in women) was used, [†] Low high-density lipoprotein cholesterol: <40mg/dl, for men, <50mg/dl for women, [‡] adjusted by age and sex.

4. C형 간염의 감염 시기에 따른 지질, 인슐린 저항성 및 대사증후군 지표 수준의 차이

HCV RNA 양성군과 음전군을 비교했을 때 혈압, 복부둘레, 공복혈당, 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 인슐린저항성 등에 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 대사증후군과 관련된 지표의 유병률도 통계적인 유의성은 없었다. 인슐린저항성의 유병률도 통계적인 유의성은 없었다(표로 제시하지 않음).

고 찰

본 연구는 HCV RNA 양성군과 음성군에서 지질과 대사증후군 지표 및 대사증후군과 인슐린저항성의 차이를 본 연구로, HCV RNA 음성군에서 HCV RNA 양성군에 비하여 LDL 콜레스테롤과 총콜레스테롤이 유의하게 낮았다. 이는 성별과 나이를 보정한 다중비교에서도 고콜레스테롤혈증과 LDL 콜레스테롤혈증의 유병률이 HCV RNA 양성군에서 HCV RNA 양성군에 비하여 더 높아서 일치하였으나, 제 1종오류의 증가확률을 감안한 수정된 유의수준을 적용할 경우, 유의성은 확인되지 않았다. 2010년 국내에서 90명의 anti-HCV 양성인 환자를 대상으로 시행된 연구에서는 anti-HCV 양성인 군에서 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤과 중성지방이 anti-HCV음성인 군에 비하여 통계적으로 의미있게 낮았다[12]. 2008년과 2010년 대만에서 각각 11,239명과 56,336명의 성인을 대상으로 시행된 대규모 연구에서는 두 연구 모두 anti-HCV가 양성인 군에서 고콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증이 더 적었다[8,11]. 2008년에 대만에서 500명의 HCV RNA 양성인 군을 대상으로 시행한 다른 연구에서는 HCV RNA 양성인 군에서 총콜레스테롤과 중성지방이 낮았고, HDL 콜레스테롤은 높은 경향을 보였다. 2004년 그리스에서 155명의 HCV RNA 양성인 만성 C형 간염 환자에 대한 연구에서는 만성 C형 간염 환자에서 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 뿐만 아니라 HDL 콜레스테

롤도 낮았으며 이것은 3a 유전자형과 더 관련성이 높다는 사실을 밝혔다[7].

본 연구의 결과는 HCV RNA 양성인 C형 간염 환자에서 LDL 콜레스테롤과 총콜레스테롤이 더 낮았다는 점에서 2009년 미국에서 179명의 C형 간염 환자를 대상으로 한 연구결과와 일치하지만, 과거 HCV RNA 양성인 확인되었으나 향후 음전이 확인된 HCV RNA 음전군에서는 양성군과 통계학적으로 유의한 차이가 없었다는 점이 다르다[10]. 이것은 본 연구의 경우 단면연구이기 때문에 HCV RNA 음전군과 양성군은 서로 다른 사람이었다는 점에서 동일인에서 C형 간염을 치료하기 전후를 비교한 연구결과와 다를 수 있다. 또한, 국내외의 연구와는 달리 본 연구에서는 중성지방이나 HDL 콜레스테롤에 통계학적인 차이가 없었다. 이러한 원인에는 우선 국내연구에서는 RT-PCR 검사가 시행되지 않았다는 점, 인종적 차이, C형 간염의 유병률이 외국과는 다르다는 점을 생각해 볼 수 있다. 또, 세계적으로 C형 간염의 유전자형에는 1, 2, 3형이 흔하지만 지역마다 분포가 다른 것도 이러한 연구결과 차이의 원인으로 볼 수 있다. 대만, 그리스, 미국은 1형이 가장 많으며, 이중 대만은 1b, 미국은 1a가 흔하고 그리스는 3형이 두 번째를 차지한다[27-29]. 국내에서는 1b형이 50.6%로 가장 흔하고 2a형이 38.0%로 두 번째를 차지한다[2].

C형 간염과 지방대사에 대해서는 몇 가지 가설이 있으며 명확하게 밝혀지지 않는 것이다. 첫 번째, HCV의 핵심단백(core protein)이 미세소체(microsome)의 중성지방 이동단백(transfer protein)의 활성도와 초저밀도지단백(very low density lipoprotein)의 분비를 저해하는 역할을 하는 것을 들 수가 있다. 두 번째는 HCV의 복제와 지질대사가 관련이 있다는 것이다. 이것은 지질대사를 저해하는 약물을 통해 HCV의 복제를 줄일 수 있다는 가능성을 통해 지지되고 있다[26]. HCV의 복제가 mevalonate pathway에서 geranylpyrophosphate를 차단함으로써 콜레스테

물의 합성을 저해하고, 콜레스테롤을 바이러스 복제에 필요한 세포내 막으로 전환하여 초저밀도지단백이 감소하고 LDL 콜레스테롤의 수용체가 증가하며 간 내의 저밀도지단백이 증가하는 단계를 거쳐 혈중 LDL 콜레스테롤이 감소하는 것으로 추측된다[10].

한편, 2004년 미국에서 426명의 성인을 대상으로 한 연구에서는 anti-HCV 양성자들에서 2형 당뇨병의 이환율이 높다고 하였고[14], 2004년 스페인에서도 642명의 anti-HCV 양성자를 대상으로 한 연구에서 당뇨병과 공복혈당장애의 유병률이 높다는 비슷한 결과를 보였다[15]. 2007년 대만의 10975명을 대상으로 한 연구에서는 C형 간염 환자에서 2형 당뇨병의 유병률이 B형 간염 환자와 정상인에서보다 높은 것을 볼 수 있었고[16], 2009년 사우디아라비아의 연구에서는 anti-HCV가 양성인 PCR 정량이 양성인 38명의 환자에서 인슐린저항성이 대조군에 비해 높은 것을 확인하였다[17]. 국내에서는 2001년에 404명의 바이러스성 간염 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 C형 간염 환자에서 B형 간염 환자보다 당뇨병의 유병률이 높다고 하였고[13], 2010년 90명의 anti-HCV 양성자를 대상으로 한 연구에서 인슐린저항성의 유병률이 높다고 하였다. 한편, 2006년 대만의 53,528명의 성인을 대상으로 한 연구에서는 anti-HCV 양성자에서 음성자에 비해 대사증후군의 교차비가 높은 것을 알 수 있다 (adjusted OR=1.32, 95% CI=1.14-1.51)[18]. 이러한 연구결과와는 달리 본 연구에서는 C형 간염의 HCV RNA 양성군에서 음성군 및 음전군과 비교하여 인슐린저항성 및 대사증후군의 유병률에 통계학적 차이가 없었다. 생각할 수 있는 원인으로서는 대만은 2007년 조사된 C형 간염의 유병률이 4.4%정도[30] 우리나라와 크게 달라 비교가 어렵다는 점, 인종간의 차이를 고려해야 한다는 점, 국내 연구에서는 병력조사를 통한 당뇨병의 유병률만 조사되었으며 anti-HCV에 대한 효소면역측정법만 시행되었다

는 점이 있다.

본 연구는 한국인에서 C형 간염과 콜레스테롤, 생화학적 대사지표 및 대사증후군의 관계를 알아보았으며, 특히 anti-HCV 양성인 사람들을 대상으로 HCV RNA 양성군, 음성군, 음전군 간의 차이를 알아본 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있다. 반면, 연구의 제한점은 첫째, 단면연구이기 때문에 C형 간염과 콜레스테롤의 인과관계를 알 수 없다는 점, 둘째, 표본수가 HCV RNA 양성군이 85명, 음성군이 115명으로, 인슐린저항성에 대하여 통계학적 검증력을 가지기 위한 표본수에 미치지 못했다는 점, 셋째, 평소 건강에 관심이 많은 건강검진 수진자를 대상으로 하여 선택 편견이 있을 수 있다는 점, 넷째, HCV RNA 음전군은 양성군과 동일인이 아니어서 두 군간의 비교에 제한이 있을 수 있다는 점을 들 수 있다. 마지막으로, 대조군 선정과정에서 C형 간염 과거 감염자를 배제하기 위하여 병력 조사를 시행하였으나, 과거 감염자에 대하여 완벽한 조사가 이루어질 수 없었다는 점이다. 이로 인하여 대조군 내에 HCV RNA 음성군 뿐만 아니라, 과거 C형 간염 감염자 (HCV RNA 음전군)가 혼재 되어 있을 가능성이 있다.

결론적으로, HCV RNA 양성군에서 음성군에 비해 고콜레스테롤혈증, LDL 콜레스테롤혈증의 유병률이 통계적으로 유의하게 낮았으나, HCV RNA 음전군은 양성군에 비하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 C형 간염의 감염 여부가 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤에 유의한 차이와 관련성이 있을 가능성을 제시한다. C형 간염과 대사증후군의 관계를 보다 정확히 규명하기 위해서는 향후 보다 대규모 집단에서 전향적인 코호트 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

본 연구에서는 한국인 성인에서 anti-HCV 양성인 군에서 HCV RNA 유무에 따른 지질, 인슐린저항성 및 대사증후군의 지표 수준의 차이를 알아보

고자 하였다.

2004년 1월 1일부터 2010년 12월 31일까지 부산의 일개 대학병원 건강증진센터를 방문하여 검사한 효소면역측정법에서 anti-HCV 양성인 수진자 중 RT-PCR을 시행한 성인 222명을 대상으로 하였다. 이 중 HCV RNA가 양성인 사람이 85명, HCV RNA가 음성인 사람이 115명, HCV RNA의 음전이 확인된 사람이 22명이었다. 허리둘레, 체질량지수, 혈압과 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방, 인슐린저항성의 상관관계를 분석하고, 나이, 성별을 보정한 후 세 군간의 콜레스테롤, 대사적 지표, 인슐린저항성의 차이를 알아보았다.

HCV RNA 양성군에서 음성군 및 음전군과 비교하여 허리둘레, 체질량지수, 혈압, 중성지방, HDL 콜레스테롤, 인슐린저항성 등에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. HCV RNA 양성군에서 음성군에 비해 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 통계적으로 유의하게 낮았다(186.24 ± 37.63 vs 197.22 ± 37.23 mg/dl (mean \pm SD), $p=0.041$, 111.66 ± 34.06 vs 121.38 ± 35.50 mg/dl (mean \pm SD), $p=0.042$). 나이, 성별을 보정한 뒤, HCV RNA 양성군과 음성군 간에 고콜레스테롤혈증과 LDL 콜레스테롤혈증의 교차비는 0.51(95% 신뢰구간 0.28-0.94, $p=0.03$), 0.46(95% 신뢰구간 0.24~0.87, $p=0.02$)이다.

HCV RNA 양성군에서 음성군에 비해 고콜레스테롤혈증, LDL 콜레스테롤혈증의 유병률이 통계학적으로 유의하게 낮았으나, HCV RNA 음전군은 양성군에 비하여 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. C형 간염과 대사증후군의 관계를 보다 정확히 규명하기 위해서는 향후 보다 대규모 집단에서 전향적인 코호트 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat*

2002;9(2):84-100

2. Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. *Intervirology* 2006;49(1-2):18-22

3. Kim MH, Lee HJ, Park SY, Lee YS, Suh JT. Usefulness of anti-HCV ELISA test and HCV reverse transcriptase-PCR for the diagnosis of hepatitis C viral infection. *Korean J Lab Med* 2006;26(6):418-423 (Korean)

4. Kim YG, Kim BH, Jin ES, Nam KD, Jang JY, Kim NH, Lee SK, Joo KR, Dong SH, Kim HJ, Chang YW, Lee JI, Chang R. Positive predictability and predictive factors of the third generation anti-hepatitis C virus (HCV) ELISA test for HCV infection. *Korean Soc Gastroenterol* 2005;45(3):181-183 (Korean)

5. Tashkandy MA, Khodari YA, Ibrahim AM, Dhafar KO, Gazzaz ZJ, Azab BA. Evaluation of the available anti-HCV antibody detection tests and RT-PCR assay in the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007 ;18(4):523-531

6. Park E, Choi SJ, Lee HY. The prevalence of metabolic syndrome and related risk factors based on the KNHANES V 2010. *J Agric Med Community Health* 2013;38(1):1-13 (Korean)

7. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, Thomopoulos K, Starakis I, Tsamandas AC, Labropoulou-Karatza C. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat* 2006;13(1):56-61

8. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Yu ML. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and

- cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol* 2008;49(1):9-16
9. Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Hepatol Int* 2008;2(2):250-257
 10. Kathleen E. Corey, Erin Kane, Craig Munroe, Lydia L. Barlow, Hui Zheng, Raymond T. Chung. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009;50(4):1030-1037.
 11. Chen JY, Wang JH, Lin CY, Chen PF, Tseng PL, Chen CH, Chang KC, Tsai LS, Chen SC, Lu SN. Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both Hepatitis B and C strains independently. *Hepatology* 2010;25(11):1763-1768
 12. Jang JH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Comparison of the prevalence of insulin resistance between the HCV antibody positive and non-infected examinee. *Korean J Med* 2010;79(4):381-386 (Korean)
 13. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean Patients. *Korean J Intern Med* 2001;16(1):18-23
 14. Wilson C. Hepatitis C infection and type 2 diabetes in American-Indian women. *Diabetes Care* 2004;27(9):2116-2119
 15. Lecube A. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2004;27(5):1171-1175.
 16. Huang JF1, Dai CY, Hwang SJ, Ho CK, Hsiao PJ, Hsieh MY, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Shin SJ, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. *Am J Gastroenterol* 2007;102(6):1237-1243
 17. Mohamed HR, Abdel-Azziz MY, Zalata KR, Abdel-Razik AM. Relation of insulin resistance and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Int J Health Sci (Qassim)* 2009;3(2):177-186
 18. Jan CF, Chen CJ, Chiu YH, Chen LS, Wu HM, Huang CC, Yen MF, Chen TH. A population-based study investigating the association between metabolic syndrome and hepatitis B/C infection (Keelung Community-based Integrated Screening study No. 10). *Int J Obes (Lond)* 2006;30(5):794-799
 19. Baizhanova ZhZh, Iqnatova TM, Nekrasova TP. Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Ter Arkh* 2010;82(10):51-56
 20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419
 21. Katz A1, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-2410

22. Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, Keinänen-Kiukaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects: a five-year old follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12):5834-5837
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2487
24. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752
25. Lee SY, Park HS, Kim DJ, Han JH, Kim SM, Cho GJ, Kim DY, Kwon HS, Kim SR, Lee CB, Oh SJ, Park CY, Yoo HJ. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(1):72-80
26. Amemiya F, Maekawa S, Itakura Y, Kanayama A, Matsui A, Takano S, Yamaguchi T, Itakura J, Kitamura T, Inoue T, Sakamoto M, Yamauchi K, Okada S, Yamashita A, Sakamoto N, Itoh M, Enomoto N. Targeting lipid metabolism in the treatment of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008;197(3):361-370
27. Lee CM, Lu SN, Hung CH, Tung WC, Wang JH, Tung HD, Chen CH, Hu TH, Changchien CS, Chen WJ. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(8):767-774
28. Nainan OV, Alter MJ, Kruszon-Moran D, Gao FX, Xia G, McQuillan G, Margolis HS. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology* 2006;131(2):478-484
29. Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, Nikolopoulou G, Dimopoulou M, Giannoulis G, Vasiliadis T, Skoutelis A, Anagnostou O, Hatzis G, Manolakopoulos S. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia* 2011;15(1):26-31
30. Chen CH, Yang PM, Hwang GT, Lee HS, Sung JL, Shew JC. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc* 2007;106(2):148-155