

한국형 출혈열 및 만성간염과 조직적합성 항원간의 유전적 관련성에 관한 연구(II)

—(II) 만성간염과 조직적합성 항원간의 유전적 관련성에 관한 연구—

가톨릭의과대학 미생물학교실¹·내과학교실¹·생물학교실¹·청구성심병원 내과²

한 훈·김태규·유문간·임병욱·김금용·이종훈·김부성¹·김호연¹·
윤영석¹·방병기¹·민병석¹·김한화²·박희봉²·유광수²

— Abstract —

Study on the Genetic Relationship between Korean Hemorrhagic Fever, Chronic Hepatitis and Histocompatibility Antigens (II)

— (II) Study on the Genetic Relationship between Chronic Hepatitis and
Histocompatibility Antigens —

Hoon Han, Tae-Kyu Kim, Moon-Gun Rhyu, Byung-Uk Lim, Gum-Ryong Kim,
Chong-Hoon Lee, Boo-Sung Kim¹, Ho-Youn Kim¹, Young-Suk Yoon¹, Byung-Kee Bang¹,
Byong-Sok Min¹, Han-Hua Kim², Hee-Bong Park² and Kwang Su Yoo²

Department of Microbiology, Internal Medicine¹, and Biology¹,

Catholic Medical College, Seoul, Korea

Department of Internal Medicine, Chung Goo Sung Sim Hospital, Seoul, Korea²

Patients of chronic hepatic diseases(n=107) including chronic hepatitis caused by hepatitis B virus infections(n=31), liver cirrhosis(n=53), and hepatocellular carcinoma(n=23) were examined to ascertain genetic relationship between chronic hepatic diseases and histocompatibility antigen. Peripheral blood lymphocytes were separated from whole blood by the method of Ficoll/Hypaque gradient. Total 54 histocompatibility antigens(class I antigens: 41, class II antigens: 13) were analysed by performing of complement dependent microlymphocytotoxicity method using Terasaki's and Catholic Medical College tissue typing plates. HLA antigen frequencies were compared with those of 661 normal controls.

The following results were obtained:

1. HLA antigen frequencies of HLA-Bw46, -Bw76, -Cw1, -Cw6, and HLA-DR8 in chronic hepatitis patients were shown to be higher than those in controls($P < 0.01$).
2. HLA antigen frequencies of HLA-Bw46, -Cw7($P < 0.01$), and HLA-B37, -Bw58, -Cw1, -MT1($P < 0.05$) in liver cirrhosis patients were shown relatively higher frequencies than those in controls.
3. In patients with hepatocellular carcinoma, antigens of HLA-A1, -A26, -Cw3, -Cw7 and HLA-DR6 were dominantly detected.
4. There were negative associations with HLA-Cw4, and -DR4 in patients of chronic hepatic diseases($P < 0.05$).

Key Words: HLA system, genetic relationship, major histocompatibility complex, HLA antigen, class I antigens, class II antigens, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, HBsAg, antigen frequency.

* 본 연구는 1983년, 1984년도 한국과학재단연구비 및 1985년도 가톨릭중앙의료원연구비로 이루어졌음.

사람 6 번째 염색체의 단암(short arm)에는 특정 polypeptides나 단백질을 encoding하는 유전자좌들이 존재하며 이들 유전자좌중의 하나가 HLA region이고 HLA region의 유전자 지배를 받아서 유핵세포의 표면에 표출되어 있는 polypeptides나 단백질을 HLA 항원 또는 MHC(major histocompatibility complex) 항원이라 한다.

HLA 항원은 다시 class I, II, III 항원으로 대별되는데 이는 이들 항원이 encoding되어 있는 유전자좌에 따라 구조나 기능이 서로 다르며 class I에는 HLA-A, B, C가 Class II에는 HLA-D, DR, DQ, DP가 있다⁹. 각각의 세포 표면에 표현되어 있는 HLA 항원에 따라 반응하는 세포와 반응과정이 달라 HLA 항원이 질병유발과 밀접한 관련이 있는 것^{10, 11}으로 알려져 있으나 그 기전에 관해서는 아직 규명되지 않았다.

만성활동성 간염을 포함한 만성 간 질환에서는 HLA-A1, B8, DR⁹의 빈도가 증가된다고 보고^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} 등 간질환과 특정 HLA 항원과의 상관관계에 관한 보고들이 많이 있으나 아직 정확한 상관관계는 모른다.

바이러스에 감염된 세포의 손상은 감작된 cytotoxic T세포에 의해 일어나는데 T세포들이 바이러스 항원을 인식하는 과정에 세포표면에 존재하는 HLA-A, B, C 항원들이 관여한다^{24, 25}. 즉 숙주세포에 바이러스가 감염되면 세포표면에 존재하는 HLA 항원이 변형을 일으키게 되고, 이렇게 변형된 세포를 cytotoxic T세포가 non-self로 인식하여 파괴한다고 알려져 있다.

이에 저자들은 만성 간질환중 B형 간염바이러스 표면항원 양성인 만성간염, 간경변증, 원발성 간암 환자 및 정상인들에서 HLA 항원의 출현빈도를 비교 조사하여 이들 질환의 이환과 조직적합성 항원간의 유전적 관련성을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

1983년 12월부터 1985년 9월까지 가톨릭의과대학 부속 강남성모병원에 입원하였던 만성간염, 간경변증 및 원발성 간암환자중, 방사면역 측정법으로 B형 간염 표면항원(HBsAg) 양성이며 경피적 간생검 또는 복강경검사를 시행해서 조직학적으로 확

진된 만성간염 31예(남 21예, 여 10예, 평균 연령 35.1세), 간경변증 53예(남 34예, 여 19예, 평균 연령 48.5세), 원발성 간암 23예(남 18예, 여 5예, 평균연령 52.1세)등 총 107예의 간질환자를 대상으로 하였다.

정상대조군으로는 간 질환의 병력이 없는 건강인 정상인 661명에 대한 성적을 인용하여 사용하였다²⁶.

2. 연구방법

1) 말초혈액채취

항응고제인 heparin(20 I.U./ml)을 처리한 멸균된 주사기를 사용하여 대상환자의 전박요측 피정맥(cephalic vein)으로부터 30ml의 말초혈액을 채취하였다.

2) 입파구 분리용 비중차용액

Jondal 등(1972)¹⁰의 방법을 수정하여 입파구 분리용 비중차용액을 만들었다. 즉 Ficoll(M.W. 400,000 Sigma Chemical Co. U.S.A.) 9% 수용액과 hypaque(Winthrop Laboratories, U.S.A.) 33.9% 수용액을 12:5용적비로 잘 혼합하여 비중계를 써서 비중 1.070으로 맞춘다음 millipore filter (공경 0.2 μ m)로 여과 멸균한 후 4°C에서 보관하였다가 입파구 분리 실험에 사용하였다.

3) 입파구 분리

Jondal 등(1972)¹⁰의 방법을 수정한 이중혼들(1981)¹¹의 방법에 따라 말초혈액으로부터 입파구를 분리하였다.

즉 Heparin이 처리된 혈액을 1,000 \times g로 10분간 원침하여 그 연층(buffy coat)을 채취하여 새로운 원침관에 옮겨 여기에 Hank's balanced salt solution (이하 HBSS로 약기함)을 동량 첨가하여 잘 혼합하고 1.5ml의 ficoll/hypaque 비중차 용액이 들어 있는 용량 5ml 시험관에 2ml의 연층-HBSS 혼합액을 중층한 다음 1,000 \times g로 10분간 다시 원침하였다. 그리고 ficoll/hypaque-HBSS 접촉면을 중심으로 약 1ml를 채취하여 시험관에 옮기고 4,000 \times g 1분간 원침하여 최상층 세포에 thrombin(bovine origin, Parke Davis, U.S.A., 100 U.S.A., N.I.H. units/ml) 1방울을 첨가하여 37°C에서 2~3분 동안 반응시켜 혈소판과 다형핵백혈구를 응집시킨 다음 3초간 원침하여 응집괴를 떨어뜨리고 그 상층세포층을 새로운 시험관에 옮겨 1,000 \times g 1분동안 원침하여 세척하고 침사세포를 5% 비동화 우태혈청이 함유된 McCoy 5A 배양액에 재부유시켜 입파구부유액을 만들었다.

4) T-및 B-입파구의 분리

Park과 Terasaki(1979)²⁷ 방법에 따라 투명한 플라

스티칼대(내경 6.0mm)한끝을 45°C좌도로 가열 접착시키고 여기에 nylon fiber 0.1gm을 허슬하게 채운 뒤 빨대안에 HBSS를 주입하여 nylon column를 충분히 잠기게하여 37°C에서 30분 동안 방치하였다. nylon column내의 HBSS를 제거하고 즉시 그 column내에 임파구 부유액을 주입하여 37°C로 30분 동안 보존하여 접착성 세포를 nylon column에 충분히 부착케 한 뒤 37°C로 가온한 HBSS를 10ml이상 통과시켜 우선 T-임파구를 유출케 하여 이를 회수하였다. 다시 nylon column을 비벼가면서 새로운 37°C의 HBSS 5ml을 통과시켜 접착된 B-세포를 짜내어 회수하였다. 분리된 T-임파구와 B-임파구를 각각 5% 우래혈청이 함유된 McCoy 5A 배양액으로 2회 세척하고 세포농도를 1.5~2.0×10⁶세포/ml로 조정하였다.

5) 임파구 검정

T-및 B-임파구 정제도 검정: 0.14M AET(2-Aminoethylisothiuronium bromide hydrobromide, P. H. 9.0)용액 4 용적에 면양적혈구 1 용적을 혼합하여 37°C에서 30분간 처리한 다음 HBSS로 3회 세척한 다음 HBSS로 1%면양적혈구 부유액을 만들어 T-임파구 부유액에 동량의 면양적혈구 부유액을 잘 혼합하고 100×g로 5분간 원침한 후 20분간 반응시킨 다음 rosette 형성 임파구를 위상차 현미경 하에서 관찰하여 그 백분율을 산출하였으며 정제도가 95%이상인 임파구 부유액만을 HLA-A, B, C tray에 사용하였다. 한편 AET처리 면양적혈구 부유액과 동량의 B-임파구 부유액을 잘 혼합하여 T-임파구 정제도 검정과 같은 순서로 rosette 형성을 산출하여 T-임파구 혼합율이 5%이하인 B-임파

구 부유액을 HLA-DR tray에 사용하였다.

6) 조직형 형별항체 및 보체

조직형 형별항체 HLA-A, B, C HLA-DR antisera 및 보체는 미국 University of California, Los Angeles(UCLA)의 Terasaki 연구소로부터 분양받아 사용하였다.

조직형별 항체는 HLA-A, B, C 및 HLA-DR의 독립된 tray에 분주되어 동결되어 있는 tray를 조직형별 실험에 사용하였다.

HLA-A 항체는 HLA-A1, A2, A3, A11, Aw23, Aw24, Aw26, Aw28, Aw30, Aw31, Aw33으로 11종, HLA-B 항체는 HLA-B7, B13, B14, B27, Bw35, Bw37, Bw38, Bw39, Bw44, Bw46, Bw48, Bw49, Bw51, Bw52, Bw53, Bw54, Bw55, Bw57, Bw58, Bw60, Bw61, Bw62, Bw75, Bw76으로 24종 HLA-C 항체는 HLA-Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw6, Cw7,로 6종이었다.

HLA-DR tray에는 INTL TX-01 tray에 HLA DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DRw8, DRw9, MT1, MT2, MT3, MT4로 13종이었다.

7) 조직형별

(1) T-임파구 표면항원 형별: Park 과 Terasaki 형별시험법¹⁾에 따라 실시하였다. 즉 Terasaki의 HLA-A, B, C tray에 T-임파구 부유액(1.5×10⁶세포/ml)을 각 well마다 1μl씩 분주하여 잘 혼합한 다음 37°C에서 30분간 반응시키고, 이어서 보체불 각 well마다 5μl씩 첨가하여 다시 실온에서 1시간 반응시켰다. 그리고 각 well마다 eosin Y용액 5μl씩을 분주하여 죽은세포를 염색하고 3분후에 중성 formalin(P.H. 7.2)을 8μl씩 첨가하여 세포를

Table 1. Frequency of HLA-A antigens in patients with various liver diseases and in normal controls

Histocompatibility antigens	Chronic hepatitis n=31 (%)	Liver cirrhosis n=53 (%)	HCC* n=23 (%)	Total n=107 (%)	Controls n=661 (%)
HLA-A1	1 (3.2)	4 (7.5)	1 (4.3)	6 (5.6)	29 (4.4)
A2	16 (51.6)	27 (50.9)	9 (39.1)	52 (48.6)	336 (50.8)
A3	0 (0)	0 (0)	2 (8.7)	2 (1.9)	19 (2.9)
A11	3 (9.7)	14 (26.4)	7 (30.4)*	24 (22.4)	113 (17.1)
Aw23	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)	1 (0.9)	2 (0.3)
Aw24	11 (35.5)	18 (40.0)	10 (43.5)	39 (36.4)	280 (42.4)
Aw26	8 (25.8)*	6 (11.3)	5 (21.7)*	19 (17.8)*	75 (11.4)
Aw28	0 (0)	1 (1.9)*	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.2)
Aw20	4 (12.9)*	6 (11.3)	1 (4.3)	11 (10.3)*	30 (4.5)
Aw21	6 (19.4)	6 (11.3)	3 (13.0)	15 (14.0)	69 (10.4)
Aw23	3 (9.7)	14 (26.4)	1 (4.3)	18 (16.8)	125 (18.9)
Total	52(167.7)	97(183.0)	39(169.3)	188(175.7)	1,079(163.3)

* HCC: Hepatocellular carcinoma, *P<0.05, **P<0.01

고정한 후 위상차 현미경하에서 이를 관찰하여 eosin Y에 염색된 임파구(즉은 임파구)수가 60% 이상을 차지하였을 때 반응양성으로 판독하여 조직형을 형별하였다.

(2) B-임파구 표면항원 형별: 각종 HLA-DR 항체가 각 well마다 각각 1 μ l씩 들어있는 Terasaki DR tray에 B-임파구 부유액(1.5 \times 10⁶/ml)을 각 well마다 1 μ l씩을 분주하여 잘 혼합한 다음 37 $^{\circ}$ C에서 1시간동안 반응시키고, 이어서 보체를 각 well마다 5 μ l씩 첨가하여 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 반응시켰다.

그리고 eosin Y를 5 μ l씩 분주하여 3분간 염색한 다음 중성 formalin을 8 μ l씩 첨가하여 고정한 후 위상차 현미경하에서 이를 관찰하였다.

판독기준은 HLA-A, B, C, tray에서와 동일하게 하였다.

8) 조직항원의 출현빈도 및 통계처리

조직항원의 출현빈도는 위 방법으로 검출한 각 조직항원의 백분율로 하였다. 이들 표현형 빈도를 이용하여 2 \times 2표를 작성한 다음 비교차점정(difference of probability)을 하였다.

성 적

1. 만성 간염환자에서의 조직항원 출현빈도

만성 간염환자에 있어서 HLA-A 유전자 지배조직항원의 출현빈도는 A2가 51.6%, Aw24가 35.5%, Aw26이 25.8%, Aw31이 19.4%, Aw30이 12.9%순이었으며, 정상대조군에 비해 Aw26, Aw30항원의 출현빈도가 높게 나타났다(P<0.05)(Table 1). HLA-B 유전자 지배조직항원의 출현빈도는 Bw51(25.8%), Bw62(22.6%), Bw46(16.1%), Bw57(16.1%), Bw60(9.7%)의 순이었다. 이들 항원종 Bw46(16.1%), Bw49(3.2%) 및 Bw76(3.2%) 항원은 정상

Table 2. Frequency of HLA-B antigens in patients with various liver diseases and in healthy controls

Histocompatibility antigens	Chronic hepatitis n=31(%)	Liver cirrhosis n=53(%)	HCC* n=23(%)	Total n=107(%)	Controls n=661(%)
HLA-B7	1(3.2)	1(1.9)	2(8.7)	4(3.7)	227(4.1)
B13	2(6.5)	2(3.8)	0(0)	4(3.7)	35(5.3)
B14	0(0)	1(1.9)	1(4.3)	2(1.9)	8(1.2)
B27	1(3.2)	3(5.7)	0(0)	4(3.7)	53(7.9)
Bw35	2(6.5)	3(5.7)	4(17.4)	8(7.5)	54(8.2)
B37	0(0)	3(5.7)*	0(0)	3(2.8)	9(1.4)
Bw38	0(0)	1(1.9)	1(4.3)	2(1.9)	8(1.2)
Bw39	1(3.2)	2(3.8)	1(4.3)	4(3.7)	18(2.7)
Bw44	3(9.7)	8(15.1)	5(21.7)	16(15.0)	107(16.1)
Bw46	5(16.1)**	5(9.4)**	2(8.7)*	12(11.2)**	14(2.1)
Bw48	2(6.5)	4(7.5)	1(4.3)	7(6.5)	21(3.2)
Bw49	1(3.2)	1(1.9)	0(0)	2(1.9)	3(0.5)
Bw51	8(25.8)	11(20.8)	5(21.7)	24(22.4)	152(23.0)
Bw52	2(6.5)	0(0)	0(0)	2(1.9)	21(3.2)
Bw53	1(3.2)	3(5.7)	2(8.7)	6(5.6)	20(3.0)
Bw54	3(9.7)	7(13.2)	2(8.7)	12(11.2)	74(11.2)
Bw55	1(3.2)	2(3.8)*	1(4.3)	4(3.7)	14(2.1)
Bw57	5(16.1)	7(13.2)	0(0)	12(11.2)	85(12.9)
Bw58	0(0)	2(3.8)	0(0)	2(1.9)	4(0.6)
Bw60	3(9.7)	7(13.2)	2(8.7)	12(11.2)	137(19.2)
Bw61	1(3.2)	4(7.5)	2(8.7)	7(6.5)	44(6.7)
Bw62	7(22.6)	15(28.3)	7(30.4)	29(27.1)	157(23.8)
Bw75	1(3.2)	1(1.9)	0(0)	2(1.9)	27(4.1)
Bw76	1(3.2)	0(0)	0(0)	1(0.9)	1(0.2)
Total	51(164.5)	93(175.5)	38(164.9)	181(169.2)	1,092(164.0)

* HCC: Hepatocellular carcinoma, *P<0.05, **P<0.01

Table 3. Frequency of HLA-C antigens in patients with various liver diseases and in healthy controls

Histocompatibility antigens	Chronic hepatitis n=31(%)	Liver cirrhosis n=53(%)	HCC* n=23(%)	Total n=107(%)	Controls n=661(%)
HLA-Cw1	14(45.2)**	20(37.7)*	6(26.1)	40(37.4)*	161(24.4)
Cw2	0(0)	1(1.9)	0(0)	1(0.9)	14(2.1)
Cw3	20(64.5)	31(58.5)	7(30.4)*	68(63.6)	337(51.0)
Cw4	0(0)*	3(5.7)	1(4.3)	4(3.7)*	73(11.0)
Cw6	3(9.7)**	2(3.8)	1(4.3)	6(5.6)*	9(1.4)
Cw7	4(12.9)*	9(17.0)**	3(13.0)*	16(15.0)**	28(4.2)
Total	41(132.3)	66(124.5)	28(121.6)	135(126.2)	622(94.1)

* HCC: Hepatocellular carcinoma, *P<0.05, **P<0.01

Table 4. Frequency of HLA-DR antigens in patients with various liver diseases and in healthy controls

Histocompatibility antigens	Chronic hepatitis n=31(%)	Liver cirrhosis n=53(%)	HCC* n=23(%)	Total n=107(%)	Controls n=570(%)
HLA-DR1	3(9.7)	6(11.3)	3(13.0)	12(11.2)	106(18.6)
DR2	10(32.3)	10(18.9)	4(17.4)	24(22.4)	140(24.6)
DR3	1(3.2)	2(3.8)	1(4.3)	4(3.7)	41(7.2)
DR4	7(22.6)*	23(43.4)	6(26.1)*	36(33.6)	262(46.0)
DR5	3(9.7)	8(15.1)	1(4.3)*	12(11.2)*	76(13.3)
DR6	3(9.7)	8(15.1)*	4(17.4)*	15(14.0)	45(7.9)
DR7	3(9.7)	7(13.2)	1(4.3)	11(10.3)*	71(12.5)
DRw8	11(35.5)**	13(24.5)	5(21.7)	29(27.1)	113(19.8)
DRw9	1(3.2)	0(0)	2(8.7)	3(2.8)	34(6.0)
Total	42(135.5)	77(144.5)	27(116.2)	146(136.4)	888(155.9)

* HCC: Hepatocellular carcinoma, *P<0.05, **P<0.01

[조균에 비해 유의하게 출현빈도가 높았다(P<0.05)(Table 2).

HLA-A 항원의 출현빈도는 Cw3(64.5%), Cw3(52.2%), Cw7(12.9%), Cw6(9.7%) 순이었을 때, 정상 [조균과 비교해 보면 Cw1과 Cw6(9.7%)이 유의 [차이(P<0.01)를 보였고 Cw7(12.9%)도 다소 출 [빈도가 높았고, 정상대조군에서 11%나 나타났던 [w4는 만성 간염환자군에서는 발견되지 않았다 [Table 3). B 임파구와 관련된 HLA-DR 항원은 DRw [이 35.5%로 정상대조군 19.8%에 비해 유의하게 [P<0.01) 그 빈도가 높았던 반면 DR4는 정상대조 [46%에 비해 22.6%로 오히려 낮은 빈도를 보였 [Table 4).

HLA-MT 항원은 정상대조군 23.3%에 비해 MT1 [38.7%로 높게 나타났고(P<0.05) 다른 항원은 [이한 차이를 볼 수 없었다(Table 5).

2. 간경변증 환자에서의 조직항원 출현빈도

간경변증 환자에서는 HLA-A 항원들중 Aw28(1.9 [%)이 정상대조군(0.2%)에 비해 빈도는 높았다(P<

0.05)(Table 1). HLA-B 항원들 중에서는 Bw46이 9.4%로 정상대조군 2.1%에 비해 유의하게 출현빈 [도가 높은 항원(P<0.01)으로 나타났고, B37, Bw58 [항원의 출현빈도도 높았다(P<0.05)(Table 2). HLA- [C 항원들 중에서는 Cw7 항원이 간경변증 환자에서 17.0%로 정상대조군 4.2%에 비해 출현빈도가 높았 [으며(P<0.01), Cw1도 37.7%로 정상대조군 24.4% [에 비해 비교적 높았다(P<0.05)(Table 3). HLA-DR, [MT 항원의 검색결과 DR6(15.1%), MT1(37.7%) 로 [정상대조군(23.3%)에 비하여 출현빈도가 높았다(P [<0.05).

3. 원발성 간암환자에서의 조직항원 출현빈도

원발성 간암환자 23예를 대상으로 HLA-A 항원 [의 출현빈도를 보면 HLA-A 항원들중 All(30.4%) [및 Aw26(21.7%)로 정상대조군에서의 출현빈도 보 [다 높았다(Table 1). HLA-B 유전자 지배항원들 중 [에서는 Bw46(8.7%)의 출현빈도가 높았다(Table 2). [HLA-C 유전자 지배항원에서는 Cw3(73.9%) 및 Cw7 [(13.0%)의 출현빈도가 유의하게 높았다(P<0.05)(Ta-

Table 5. Frequency of HLA-MT antigens in patients with various liver diseases and in healthy controls

Histocompatibility antigens	Chronic hepatitis n=31 (%)	Liver cirrhosis n=53 (%)	HCC* n=23 (%)	Total n=107 (%)	Controls n=570 (%)
HLA-MT1	12(38.7)*	20(37.7)*	7(30.4)	39(36.4)**	133(223.3)
MT2	15(48.4)	25(49.1)	10(43.5)	51(47.7)	228(40.0)
MT3	9(29.0)	15(28.3)	7(30.4)	31(29.0)	157(27.5)
MT4	4(12.0)	19(35.8)	4(17.4)	27(25.2)	158(27.7)
Total	40(129 .0)	80(150.9)	28(121.7)	148(138.3)	676(118.5)

* HCC: Hepatocellular carcinoma, *P<0.05, **P<0.01

ble 3).

Class II 조직항원에서는 DR6의 출현빈도가 높았고, DR4의 출현빈도는 낮았으며(Table 4), MT 항원의 출현빈도에는 정상대조군의 그것과 차이가 없었다(Table 5).

4. 만성간질환 환자에서의 조직항원 출현빈도

B형 만성간염환자, 간경변증환자 및 원발성 간염환자등 만성 간염환 107명에 있어서 전체적인 HLA조직항원성 출현빈도를 정상대조군에서의 출현빈도와 비교하여 본바 HLA-A 조직항원중 Aw26(17.8%) 및 Aw30(10.3%)의 출현빈도가 높았다. HLA-B조직항원에서는 Bw46(11.2%) 출현빈도가 높아 개개 질환에의 높은 출현빈도와 일치하였다(Table 2).

HLA-C조직항원에서는 Cw1(37.4%), Cw6(5.6%) 및 Cw7(15.0%)의 출현빈도가 높아 개개 질환에서의 출현빈도와 비슷하였다. HLA-DR 항원에서는 DR6(14.0%)의 출현빈도가 높은데 비하여, DR4의 출현빈도는 낮은 경향을 보였다(Table 5). MT항원에서는 HLA-MT1의 출현빈도가 36.4%로 정상대조군의 그것에 비하여 다소높았다(Table 5).

고 찰

간질환에서도 자가면역성 만성활동성 간염, 알코올성 간경변증, 특발성 혈색소증 등은 HLA와 연관이 있다는 보고가 있고^{1, 5, 15, 16, 27-30}, 간염 바이러스에 감염된 간세포를 파괴시키는데 작동하는 세포성 면역, 특히 cytotoxic T세포의 작용에도 HLA가 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁶ 실제로 간질환과 HLA 항원계와는 밀접한 관계가 있다는 사실도 보고되고 있다. 만성 보균상태로 이행되는 B형 감염환자에서 HLA-B15나 HLA-Bw35의 빈도가 흔히 나타난다¹⁶ 보고들^{5, 30}로 미루어 어떤 특정 HLA 표현형이 B형 간염바이러스에 감염된 간세포 표면에 나타나는 항원이나 T세포에 의한 cytolytic process

와 연관성이 있음을 뜻하고 또 이들 특정 HLA 표현형을 가지고 있는 환자들은 다른 바이러스 항원에 대한 체액성 또는 세포성 면역기능에 손상을 쉽게 받을 것으로 생각된다.

저자들의 조사결과로는 B형 간염 표면항원 양성인 만성간염환자에서는 HLA-A locus중 HLA-Aw26, Aw30이, HLA-B locus에서는 Bw46, Bw76등이 정상대조군보다 유의하게 흔히 볼 수 있는 항원들이었다. 또 HLA-C에서는 Cw1, Cw6등이 흔히 나타났으며 Penner 등²⁴이 HBsAg 양성인 만성활동성 간염 환자들에서 HLA-Bw35, Cw4의 빈도가 높게 나타난다는 보고와는 달리 Cw4가 만성 간염 환자에서 정상대조군보다 그 빈도가 낮게 나타났는데 그 이유는 확실치않다. HLA-DR 항원중에서는 DRw8이 흔하고, DR4는 드물게 나타났으며 MT1도 정상대조군보다는 흔히 볼 수 있는 항원이었다. 이들 결과는 Mazzilli 등³⁰이나 Hillis 등¹⁵이 HBsAg 양성인 만성간염 환자에서 HLA-B15, B17, B35등이 흔히 볼 수 있는 항원이라고 보고한 것과 차이가 있는데 이는 대상환자나 검색항원의 종류차이, HLA 항원 분포의 유전적 또는 인종적 차이, 각 질환에 대한 감수성의 차이로 인하여 한국인의 분포 양상과 일치되기를 기대하기는 어려울 것으로 생각된다.

또 자가면역성 만성활동성간염 환자에서 HLA-B8, A1, DRw3등의 빈도가 흔히 나타난다는 보고^{16, 18, 19, 21}나 특발성 혈색소증에서 HLA-A3, B7, B14의 빈도가 흔히 나타난다는 보고들^{5, 22, 19, 29}이 많이 있으나, Patterson 등²⁰이나 Scott 등²⁷은 만성활동성 간염, 간경변증 환자들과 정상대조군을 비교한 보고에서 전에 보고된 HLA-B8의 빈도증가를 관찰할 수 없었다고 하며 이는 대상환자의 선택과 각 질환의 결정기준의 차이때문인 것으로 추측하였다. 실제 자가면역성 만성활동성 간염, 특발성 혈색소증 등과같은 질환은 한국에서는 극히 드문 질환임을 감안하면 HLA의 발현빈도가 민족이나 종족간에 차이가 있을 것이고, Galbraith 등¹⁴이 만성활동

간염 환자에서 HLA-A1, B8의 빈도가 높으므로 유전적 요인이 있는 반면 primary biliary cirrhosis에서는 이와 같은 연관성을 볼 수 없다고 보고한 바와 같이 특정질환에 대한 감수성과 특이적으로 연관이 있다는 설명이 인정될 수 있을 것이다.

간경변증의 경우 우리나라에서 특히 문제가 되는 만성간경변증(postnecrotic cirrhosis)은 B형 간염바이러스와 당연히 연관이 있을 것으로 생각된다. 본 조사결과 B형간염항원 양성인 간경변증 환자에서는 HLA-Bw46, Bw37, Bw57, Bw58 등과 Cw7, Cw1, MT1 등이 흔히 나타나는 항원으로써 Bw46, Cw7, Cw1, MT1 등은 만성간염에서와 같이 정상대조군보다 흔한 빈도로 나타나는 항원들이었다.

이는 Bell¹¹⁾이 알코올성 간경변증 환자들에서 HLA-Bw40의 빈도가 높게 나타난다는 보고와는 다른데, 본 연구대상에는 알코올성 간경변증의 예가 많지 않은 것도 한가지 이유가 될 수 있겠다.

세포의 악성화(malignant transformation) HLA 항원양상과 연관이 있는 것으로 알려지고 있는 데 이 때는 autologous HLA 단백질의 표현농도가 달라지거나 또는 alien 항원이 생긴다고 설명하기도 하며, carcinogen들이 조직적합성 항원복합체를 인지하는 유전자 수준에서 변이를 일으키므로써 alien histocompatibility 항원과 새로운 특정한 교차반응을 나타내고 따라서 면역감시 기능에 의해 인지될 수 있는 특성이 발생된다고 설명하기도 한다. 또 이와같은 이전에 의해 악성종양세포의 lysis가 이루어지지만 이 인지과정에 결함이 있을 때는 종양의 계속적인 증식이 이루어진다고 알려져 있다¹²⁾.

실제 간암세포내에는 HBV의 genome이 숙주세포의 DNA와 융합(integrated)되어 있으며^{3,4,13)} HBsAg을 생산하고 있는 것은 이미 보고되었고^{4,7,14)} 그들 세포의 표면에도 정상 간세포에서 볼 수 있는 것처럼 높은 농도의 HLA-A, B, C 항원을 포함하고 있다고 생각하므로 원발성 간암은 그 자체가 HLA와 연관이 있을 것이고 또 한국에서 흔한 만성간염이 간경변증을 거쳐 간암으로 이행하는 경우에도 HLA 표현빈도와 간암발생의 연관성을 생각할 수 있을 것이다. 그러나 Kew 등¹⁵⁾은 원발성 간암 환자들과 정상대조군의 비교에서, 또 환자군을 HBsAg 양성군과 음성군으로 나누어 비교해 본 결과 HLA 항원빈도의 차이를 발견할 수 없다고 하였다. 저자들의 연구결과는 원발성 간암환자에서도 HLA-B locus에서 만성간염, 간경변증과 마찬가지로 Bw6의 표현빈도가 정상인보다 통계적으로 유의하게 흔히 나타나는 항원이었으며 Cw3, Cw7도 높은 빈

도로 나타났는데 Cw7 역시 만성간염 간경변증에서 흔히 볼 수 있는 항원이었다. HLA-DR4는 원발성 간암환자에서 정상대조군에 비해 낮은 빈도로 나타났는데 이는 만성간염군에서도 같은 양상이었다.

결론적으로 한국인 만성간질환에서 HLA 항원의 표현빈도를 조사하여 정상대조군과 비교하여 본 결과는 HLA-Bw46, Cw1, Cw6, Cw7과 MT1, DR6 등이 통계적으로 유의하게 흔히 볼 수 있는 항원이었으며 Bw60, Cw5, DR1, DR4는 정상대조군보다 낮은 빈도로 나타남을 알 수 있었다.

따라서 HLA system이 각종 간질환에 대한 감수성을 결정하는 유전자의 지표로 유용하게 이용될 수 있을 것이고 앞으로는 면역학적 반응을 인자하고 조절하는 기능을 더 연구하므로써 만성 바이러스성 간염, 간경변증 또는 원발성 간암등과 같은 간질환의 발생 및 예후에 대한 면역학적 감시자의 가치가 기대되므로 많은 연구가 있어야 될 것으로 생각되는데 특히 한국에 있어 B형 간염바이러스 항원 양성예를 분리하여 HLA 항원과의 연관성을 조사해 보는 것도 필요하다고 생각된다.

결 론

만성간질환들 즉 HBsAg 양성인 만성간염, 간경변증 및 원발성간암에서 HLA 항원의 출현빈도를 알아보기 위하여 만성간염 31예, 간경변증 53예, 원발성간암 23예, 총 107예의 만성간질환자를 대상으로 HLA-A, B, C, DR과 MT 항원 총 58종을 조사하였다. 이 결과를 각 질환별로 정상대조군 661명의 결과와 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 만성간염의 경우는 HLA-Bw46, Bw76, Cw1, Cw6, DRw8 등이 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게($P < 0.01$) 흔히 나타나는 항원이었으며 Aw26, Aw30, Cw7, MT1 등도 정상인보다 높은 빈도로 나타났다($P < 0.05$). 반면 Cw4, DR4는 정상보다 낮은 빈도를 보였다($P < 0.05$).

2. 간경변증의 경우도 Bw46, Cw7 등이 정상인보다 흔히 나타나므로써 만성간염과 같은 소견을 보였고($P < 0.01$) B37, Bw58, Cw1, MT1도 정상대조군보다 흔히 나타나는 항원이었다($P < 0.05$).

3. 원발성 간암의 경우 class I 항원중 A11과 A26; Bw46; Cw3, Cw7은 정상대조군과 비교하여 다소 높은 출현빈도를 보였으며($P < 0.05$) class II 항원에서는 DR6의 출현빈도는 정상대조군보다 높은 빈도로 나타났는데 비하여 DR4의 출현빈도는 정상대조군에 비해 그 빈도가 낮게 나타났다($P < 0.05$).

4. 위의 세 질환을 세분하지 않고 합한 107명의 만성간질환 환자의 HLA 결과를 정상대조군과 비교해 보면 HLA-Bw46, Cw7, MT1 등이 통계적으로 유의하게 높은 빈도로 나타나는 항원들($P < 0.01$)이 있으며 Aw26, Aw30, Cw4, Cw6, DR6들도 높은 빈도를 보였는데($P < 0.05$), Cw4, DR4는 정상대조군에 비해 낮은 빈도를 보였다($P < 0.05$).

참 고 문 헌

- 1) 이종훈, 이연태, 김금용, 임병욱, 한훈, 이용각, 민병석: 한국 민족의 조직형 분석에 관한 연구. 대한면역학회, 3: 49-61, 1981.
- 2) Albert A, Realdi G Tremolada F and Spina GP: Liver cell surface localization of hepatitis B antigen and of immunoglobulins in acute and chronic hepatitis and in liver cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.* 25: 396-402, 1976.
- 3) Bell H: Association between HLA-Bw40 and alcoholic liver disease with cirrhosis. *Br. Med. J.* 1: 828-824, 1978.
- 4) Bodmer WF and Albrt ED, et al: Nomenclature for factors of the HLA system 1984. *Tissue Antigens.* 24: 73-80, 1984.
- 5) Bomford A, Eddleston ALWF, Kennedy LA, Batchelor JR and Williams R: Histocompatibility antigens as markers of abnormal iron metabolism in patients with idiopathic haemochromatosis and their relatives. *Lancet* 1: 327-329, 1977.
- 6) Brechot C, Pourcel C, Louise A, Rain B and Tiollais P: Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature.* 286: 533-534, 1980.
- 7) Chakraborty PR, Ruiz-Opazo N, Shouval D and Shafritz DA: Identification of integrated hepatitis B virus DNA and expression of viral RNA in an HBs Ag-producing human hepatocellular carcinoma cell line. *Nature* 286: 531-533, 1980.
- 8) Chiamonte M: HLA and persistent HBs antigenaemia. Edited by ALWF Eddleston, JCP Weber and R. Williams: Immune Reactions in Liver Disease. Tunbridge Wells, England, Pitman; and Philadelphia, Lippincott, 1979. pp 113.

- 9) Doherty PC and Zinkernagel RM: A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet.* 1: 1406-1409, 1975.
- 10) Dumble LJ and Mackay IR: and HLA chronic active hepatitis. *Digestion.* 15: 254-259, 1977.
- 11) Dudley FJ, Fox RA and Sherloc kS: Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. *Lancet* 1: 723-726, 1972.
- 12) Eddleston ALWF and Williams R: HL-A system and liver disease. Edited by H. popper and F. Shaffner: progress in Liver Disease. Vol VI, New York, Grune and Stratton, 1979. pp 285-299.
- 13) Edman JC, Gray P, Valenzuela P, Rall LB and Rutter WJ: Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma cell. *Nature* 286: 535-537, 1980.
- 14) Galbraith RM, Eddleston ALWF, Smith MG M, Williams R, McSween RNM, Watkinson G, Dick H, Kennedy LA and Batchelor JR: Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary corrhosis. *Br. Med. J.* 3: 604-605, 1974.
- 15) Hillis WD, Hillis A, Bias WB and Walker WG: Association of hepatitis B surface antigenemia with HLA locus B specificities. *N. Engl. J. Med.* 296: 1310-1314, 1977.
- 16) Jondal M, Holm G and Weigzell H: Surface markers on human T and B lymphocytes; I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.* 139: 207-217, 1972.
- 17) Kew MC, Gear AJ, Baumgarten I, Dusheiko GM and Maier G: Histocompatibility antigens in patients with hepatocellular carcinoma and their relationship to chronic hepatitis B virus infection in these patients. *Gastroenterology* 77: 537-539, 1979.
- 18) Mackay IR and Tait BD: HLA associations with autoimmune type chronic active hepatitis Identification of B8-DRw3 heplotype by family studies. *Stroenterology.* 79: 95-98, 1980.
- 19) Mackay IR and Morris PJ: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA-A1, 8. *Lancet* 2 : 793-795, 1972.
- 20) Mazzilli MC, Trabace S Raimondo FD, Gan-

- dini E and Visco G: HLA and chronic active hepatitis. *Digestion* 15: 278-285, 1977.
- 21) Morgan MY, Ross MGR, Ng CM, Adams D M, Thomas HC and Shorlock S: HLA-B8, immunoglobulins and antibody response in alcohol related liver disease. *J. Clin. Pathol* 33: 488-491, 1980.
- 22) Munro A and Bright S: Products of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response. *Nature* 264: 145-152, 1976.
- 23) Park MS and Terasaki PI: Microdroplet lymphocytotoxicity test. In manual of Tissue Typing Techniques, pp 92-103, Bethesda, Maryland, NIH publication No. 80-545, 1979.
- 24) Penner E, Grabner G and Dittrich H: HLA antigens in HBs antigen positive chronic active hepatitis. *Tissue Antigens* 10: 63, 1977.
- 25) Patterson MJ, Hourani MR and Major GH: HLA antigens and hepatitis-B virus. *N. Engl. J. Med.* 297: 1124, 1977.
- 26) Schaller JG and Omenn GS: The histocompatibility system and human disease. *J. Pediatrics*. 88: 913-925, 1976.
- 27) Scott BB, Rajah SM and Losowsky MS: Histocompatibility antigens in chronic liver disease. *Gastroenterology* 72: 122-125. 1977.
- 28) Simon M, Bourel M, Fauchet R and Genetet B: Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut*. 17: 332-334, 1976.
- 29) Simon M, Bourel M, Genetet B and Fauchet R: Idiopathic hemochromatosis: Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N. Engl. J. Med.* 297: 1017-1021, 1977.
- 30) Simon M, Fauchet R, Hespel JP, Beaumont C, Brissot P, Hery B, Hita de Nercy Y, Genetet B and Bourel M: Idiopathic hemochromatosis: A study of biochemical expression in 247 heterozygous members of 63 families: Evidence for a single major HLA-linked gene. *Gastroenterology* 78: 703-708, 1980.
- 31) Tait BD, Mackay IR et al: Chronic liver diseases Including Chronic Active Hepatitis. Histocompatibility Testing 1980. Ed. P.I. Terasaki pp 657-662.
- 32) Thomas HC Shipton U and Montno L: The HLA system, Its relevance to the pathogenesis of liver disease. Edited by H. popper and F. Schaffner: Progress in Liver Disease, Vol VII. New York, Grune and Stratton, 1982. pp 517-527.
- 33) Winchoster RJ and Kunkel HG: The human Ia system. *Adv. Immunol.* 28: 221-292, 1979.