예방의학회지 제37권 제4호(2004년 11월)
J Prev Med Public Health 2004;37(4):337-344

서울 경기지역 성인의 C형 간염 바이러스 항체 양성자 평균발생률; 후향적 코호트 연구
-일개 병원의 종합검진 자료를 중심으로-

류승호[1,2], 김동일[1], 서병성[1], 김원술[1,2], 장유수[2], 백승호[3], 이수진[4], 송재철[4], 김용규[4]

성균관의대 강북삼성병원 산업의학과[1], 종합건진센터[2]
인제의대 서울백병원 가정의학과[3], 한양대학병원 산업의학과[4]

Incidence Density of Antibody against Hepatitis C Virus in Seoul and Gyeonggi Area; A Retrospective Cohort Study
- Based on Medical Screening Data from a General Hospital -

SeungHo Ryu[1,2], Dong-Il Kim[1], Byung-Seong Suh[1], Woon Sool Kim[1,2], Yoo Soo Chang[2], Sung-Ho Beck[3], Soo-Jin Lee[4], Jaechul Song[4], Yong-Kyu Kim[4]

Department of Occupational Medicine[1], Health Screenig Center[2], Kangbuk Samsung Hospital & Sungkyunkwan University, School of Medicine, Department of Family Medicine and Health Promotion, Seoul Paik Hospital, Inje University[3], Department of Occupational and Environmental Medicine, Hanyang University College of Medicine[4]

Objectives : This study was performed to determine the incidence density and the prevalence of sero-positive hepatitis C from 1999 to 2002 among adults aged 20 and over residing in Seoul and the Gyeonggi province.

Method : The data for period was obtained from 114,635 adults, residing in Seoul or the Gyeonggi province, who had undertaken comprehensive health screening tests from Jan 1999 to Dec 2002 in a University hospital in Seoul. Among them, subjects with sero-negative status against hepatitis C were selected (21,408 in 1999, 28,830 in 2000) and then followed up until Dec 2002 to determine the incidence of hepatitis C during this period. The serum was tested with the immunoradiometric assay (IRMA) which uses third generation HCV antibody. Age adjusted rates were estimated by direct standardization using a reference population of 2000 aged from 20 to 80 years.

Results : The prevalence of anti-HCV from 1999 to 2002 was 2.1 per 1000 persons(95% CI 1.8~2.4). Male showed 1.7 per 1000 persons (95% CI 1.4~2.1), while female showed 2.7 per 1000 persons(95% CI 2.2~3.2). Age?sex adjusted rate showed 2.8 per 1000 persons (95% CI 2.64~2.96), which is lower than the results of some previous study. The prevalence showed a significantly increasing pattern with age both in males and females ($p<0.05$). The incidence density of anti-HCV among the population aged 20 and over was 1.1 per 104 person-years at risk (95% CI 0.6~2.4); 1.2 (95% CI 0.6~2.7) for males and 0.8 (95% CI 0.6~4.2) for females. Age adjusted incidence density was 2.91 per 104 person-years at risk (95% CI 2.43~3.38) for those aged 20 and over. It showed an increasing pattern with age ($p<0.05$), especially for those age over 50 years.

Conclusion : The study subjects for this study were supposedly healthier than the general population so the prevalence and incidence for the general population are thought to be higher than the results of the present study.

J Prev Med Public Health 2004;37(4):337-344

Key Words: Anti-HCV, Period prevalence, Incidence density, Retrospective cohort study

서 론

C형 간염 바이러스(HCV)는 1989년 Chiron사의 Choo 등이 non-A, non-B형 간염 바이러스 유전자를 복제(genome cloning)하는 데 성공하여 그 정체가 밝혀진 것으로, 유전자 길이는 약 9.4 Kb이고, 약 3,030개의 아미노산으로 구성된 RNA바이러스이다 [1]. 과거에 만성 non-A, non-B형 간염으로 분류되었던 환자의 대부분이 C형 간염으로 밝혀졌으며 [2,3], 급성간염으로만 그치는 A형 및 E형 간염 바이러스와는 달리 C형 간염의 이환은 B형, D형, 그리고 G형 간염과 함께 만성화할 잠재적 가능성이 크며 [4,5], 특히 C형 간염은 B형 간염보다도 만성화 경향이 훨씬 더 큰 것으로 알려져 있어 [6] 만성 간질환의 관리에 중요한 의미를 지닌다.

C형 간염 바이러스가 어떻게 지속적인 감염을 일으키는지에 대해서는 아직 규명되지 않고 있으며 간세포 손상기전도 완전히 규명되지 않고 있다. 일반적으로 급성으로 바이러스에 감염되면 체내에서는

접수 : 2004년 3월 11일, 채택 : 2004년 6월 29일
책임저자 : 송재철(서울 성동구 행당동17, 전화 : 02-2290-0663, 팩스 :0303-0290-0663, E-mail : jsong@hanyang.ac.kr)

즉시 비특이적 항 바이러스 작용이 일어나며 이어서 감염을 일으키는 바이러스에 대한 특이적 T 및 B 세포반응이 일어나는데, 이러한 숙주반응에서 하나라도 결함이 생기면 바이러스를 인지하는 면역반응 능력의 장애로 인해 만성 간염으로 진행되는 것으로 보고하고 있다 [7]. 처음 바이러스 발견 당시에는 혈청 aminotransferase (ALT)치의 변화에 근거하여 약 50%에서 만성화한다고 하였으나 [8,9], 항체 검출 방법이 개선되고 HCV-RNA를 검출하기 위해 PCR기법이 도입되면서 약 80~90%의 환자가 만성화한다고 알려져 있다 [10].

HCV 감염의 만성 후유증의 중증 정도는 논란의 여지가 많지만 HCV 감염은 결국 간경변과 간세포 암으로 진전될 수 있다는 사실을 여러 연구에서 보고하고 있다. Koretz 등 [9] 연구에서는 80명의 환자들에서 평균 16년간의 전향적 연구를 통해 10%가 간부전을, 20%가 간경변을 보였고, NIH 연구에 따르면 간 조직검사를 시행한 33명 중 8명에서 간경변이 있었고, 8명 중 3명은 말기 간질환으로 사망하였고 다른 3명은 병발 질환들과 더불어 사망 당시 심한 간질환이 있었다고 보고 하였다 [11]. 국내에서도 환자-대조군 연구를 통해 C형 간염이 간암 발생의 강한 위험인자로 보고하였다 [12].

WHO 자료에 따르면 C형 간염 전세계 유병률을 대략 2.9%(0.1~5%)로 추정하고 있고 [13], Anti-HCV 양성자는 전세계적으로 대략 1억6천9백7만 명으로 추산하고 있다[14]. Anti-HCV 유병률에 관한 자료의 대부분이 공혈자의 혈액검사결과에 근거하고 있어 일반집단의 실제 유병률을 평가하기는 쉽지 않다. 대표할만한 코호트에 기반한 몇몇 연구에 의하면 나라마다 유병률의 차이가 있다. 미국의 경우는 1988년부터 1994년까지 수행된 NHANES III(the third National Health and Nutrition Exa-mination Survey)에 참여한 21,241명을 대상으로 한 혈청역학적 연구에 의하면 미국 내 C형 간염 유병률을 1.8%로 보고하고 있다 [14]. 서유럽은 프랑스 1.9% [15], 스페인 1% [16] 등 대략 1%로 보고하고 있고, 아프리카의 경우는 이집트의 51%를 제외하면 대략 0.4~25%로 보고하고 있다 [17-20], 아시아의 경우는 베트남 1%, 일본 2% 등 대략 0.34~28.3%로 유병률을 넓게 보고하고 있다 [21-26]. 우리나라에서의 C형 간염은 공혈자나 건강진단 수검자를 대상으로 한 연구들인데 대략 0.1~2.7%로 보고하여 있고 [27-33], 경남 한 지역에서는 11.0%의 높은 유병률을 보고하기도 하였다 [34].

C형 간염의 발생률에 대한 연구는 외국의 경우도 많지 않다. 미국에서는 1988년부터 1994년까지 수행된 NHANES III(the third National Health and Nutrition Examination Survey)에서 매년 인구 만 명당 1.5명 [14], 이태리의 경우는 매년 인구 만 명당 3.4명 [35]이 발생되는 것으로 보고하고 있다. 반면 국내의 연구는 C형 간염 유병률에 대한 연구는 많으나 1997년 헌혈자를 대상으로 한 발생률 연구 [32]를 제외하면, 일반인을 대상으로 한 C형 간염 발생률 연구는 전무한 상태이다. 따라서 본 연구는 서울 경기지역 20세 이상 성인의 C형 간염 바이러스 항체(Anti-HCV) 양성자 평균발생률과, 1999년에서 2000년 까지의 C형 간염 바이러스 항체 양성자 기간 유병률을 파악하고자 하였다.

연구방법

1. 연구자료

본 연구에서는 C형 간염 바이러스 항체 양성자 평균발생률과 기간유병률을 조사하고자 후향적 코호트 연구(retrospective cohort study)를 수행하였다. 연구대상자는 1999년 1월에서 2002년 12월까지 모 대학병원에서 종합 건진을 받은 서울 경기지역 20세 이상 성인 114,635명을 대상으로 기간 유병률을 조사하였고, 이중 1999년 1월에서 12월 사이에 종합 건진을 받은 C형 간염 항체 음성자 21,408명과 전년도에 종합 건진을 받지 않았으면서2000년에 종합 건진을 받은 C형 간염 항체 음성자 28,830명을 대상으로 2002년 12월까지 추적 관찰된 자료를 분석하여 평균 발생률을 조사하였다. 1999년 코호트의 경우 2002년까지 1회 이상 추적이 가능하였던 인원은 13,596명(63.5%)이었고, 2000년 코호트의 경우 2002년까지 1회 이상 추적이 가능하였던 인원은 11,561명(40.1%)이었다. 총 50,238명중 25,157명(50.1%)이 3년 동안 1회 이상 추적이 가능하였고, 이를 발생률 조사를 위한 최종 연구대상자로 하였다 (Figure 1). 평균 추적기간은 2.2(±0.6)년이었다. 인구학적 변수로 결혼상태나 학력

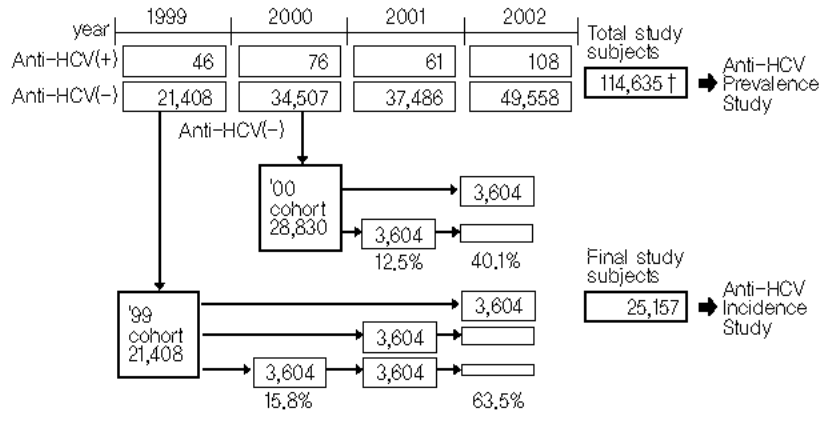

Figure1. The flow chart of study. Anti-HCV (+) prevalence was 0.17%(95% CI 0.12~0.24) in 1999, 0.21%(95% CI 0.16~0.26) in 2000, 0.16%(95% CI 0.12~0.20) in 2001, 0.22%(95% CI 0.18~0.26) in 2002..

*Anit-HCV(-) in 2000 without undertaking '99 examination

**Follow-up rate= (subjects who could be followed up more than once by Dec 2002 / baseline cohort subjects) X 100

† The sum of subjects who took anti-HCV test during 1999 through 2002 and the total study subjects is different because number of subjects who took the test twice or more during the study period are counted as one.

에 관한 자료는 연구시작 시점인 1999년부터 조사가 가능하였으나 C형 간염의 위험요인이 될 수 있는 과거 수술 병력, 수혈 받은 경력, 가족력 및 기타 생활습관에 관한 변수들은 2002년 6월부터 조사를 하였기 때문에 결혼상태, 학력이외 인구학적 변수들은 분석에서 제외하였다.

2. 혈청학적 검사

수검자로부터 전혈을 채혈하여 혈청을 분리한 후 대부분 당일 Anti-HCV검사를 하였고, 당일 검사가 이루어지지 않을 경우 -70°C에 보관하였다가 검사 직전에 녹여 시료로 사용하였다. Anti-HCV는 제3세대 HCV 항원을 이용한 면역방사계수측정법(Immunoradiometric assay, IRMA)으로 검사하였다. 이 검사방법은 비경쟁 반응에 의한 방사면역 측정법으로서, 두 개의 HCV항원을 사용하여 샌드위치를 형성하는데 이 중 하나는 튜브에 흡착되어 있고, 다른 하나는 ^{125}I로 접합되어 있다. 첫 번째 반응에서 검체에 존재하는 C형 간염 바이러스 항체는 튜브에 흡착된 HCV항원과 결합하고 두 번째 반응에서 이미 형성된 항원-항체 복합체에 ^{125}I접합된 HCV항원과 결합하여 샌드위치를 형성한다. 결합하지 않은 물질은 세척과정에서 제거되고 고정상에 결합된 복합체의 양은 검체 중 C형 간염 바이러스의 항체에 비례하며, 이것을 감마카운터로 방사능량을 측정하여 계산하였다 [36,37]. 결과값은 판독기준 한계치(cut off value)보다 같거나 높은 방사능량을 나타낼 때 C형 간염 바이러스 항체에 반응성이 있는 것으로 판단하여 양성으로 판정하였다.

3. 자료분석

자료의 분석은 χ^2 test, χ^2 for linear trend test 를 실시하였으며, 연령표준화는 2000년 20세 이상 80세 미만 우리나라 인구를 표준인구로 하여 직접표준화방법을 사용하였다. 통계프로그램은 SPSS 10.0 및 Epiinfo 2000을 이용하였다.

결 과

1999년1월에서 2002년 12월까지 1회 이상 종합 건진을 받은 대상자 114,635명의 성, 연령별 분포는 대상자의 77.3%가 30~40대 였고, 평균연령은 41.6(±9.8) 세였다. 남자의 평균연령은 41.2 (±9.1) 세 였고, 여자의 평균연령은 42.2 (±11.0)세였다 (Table 2).

3년간 추적 가능했던 25,157명의 성 연령별 분포는 대상자의 87%가 30~40대 였고, 평균 연령은 37.4 (±7.1) 세 였다. 남자의 평균연령은 37.8 (±6.7) 세, 여자의 평균 연령은 36.0 (±8.1)세 였다. 전체대상자중 40대이상에 비해 20~30대의 추적률이 좋아 상대적으로 비율이 높아졌다.

1999부터 2002년까지 Anti-HCV 양성자 유병률은 인구 1000명당 2.1명 (95% CI= 1.8~2.4)이었고, 남자는 1.7명 (95% CI =1.4~2.1), 여자는 2.7명(95% CI=2.2~3.2)이었다. 연령·성 보정 유병률(age sex-adjusted rate)은 인구 1000명당 2.80명 (95% CI= 2.64~2.96)으로 기존의 연구에 비해 낮은 결과였다. 그리고 연령이 증가함에 따라 남녀 모두 유의하게 유병률이 증가하였다 ($p<0.05$)(Table 2). 이러한 결과는 미국이나 프랑스의 경우처럼 젊은 층에서 정맥주사약물 남용이 많은 경우 나이에 따른 유병률의 차이는 없거나 오히려 나이가 많아질수록 낮아지는 경향을 보인 것과 다른 양상이었다.

Anti-HCV 양성자 평균 발생률은 20세 이상 인구 1만 명당 매년 1.1명 (95% CI= 0.6~2.4)이 발생하였고 남자는 1.2명 (95%

Table 1. Baseline characteristics of subjects in 1999 and in 2000.

Variables	Total	Male	Female
Education(years)			
≤ 9	1,451 (9.7)	223 (2.0)	1,228 (33.3)
10~12	3,756 (25.2)	2,753 (24.5)	1,003 (27.2)
≥14	9,705 (65.1)	8,254 (73.5)	1,451 (39.4)
Total	14,912 (100)	11,230 (100)	3,682 (100)
Marital status			
unmarried	468 (3.1)	231 (2.0)	237 (6.5)
married	14,307 (95.7)	11,005 (97.1)	3,302 (91.2)
divorced	178 (1.2)	97 (0.9)	81 (2.2)
Total	14,953 (100.0)	11,333 (100.0)	3,620 (100.0)
Abnormal LFT %* (95%, CI)	18.2 (17.7~18.7)	22.4 (21.8~23.0)	5.0 (4.5~5.6)

* Liver function test , ALT>40 or AST>40

Table 2. Period prevalence rate of anti-HCV(1999~2002)

Prevalence per 103 person (95%, CI)

Sex Age (year)	Total*			Male**			Female†		
	person	No. of cases	prevalence† (95% CI)	person	No. of cases	prevalence† (95% CI)	person	No. of cases	prevalence† (95% CI)
20~29	3,985	3	0.8 (0.3~2.2)	1,120	2	1.8 (0.5~6.5)	2,865	1	0.3 (0.1~2.0)
30~39	53,463	50	0.9 (0.7~2.2)	34,835	23	0.7(0.4~1.0)	18,628	27	1.4 (1.0~2.1)
40~49	35,246	64	1.8 (1.4~2.3)	24,436	38	1.6 (1.1~2.1)	10,810	26	2.4 (1.6~3.5)
50~59	13,667	59	4.3 (3.3~5.6)	7,147	34	4.8 (3.4~6.6)	6,520	25	3.8 (2.6~5.7)
60~69	7,196	49	6.8 (5.2~9.0)	3,627	18	5.0 (3.1~7.8)	3,569	31	8.7 (6.1~12.3)
70≤	1,078	14	13.0 (7.8~21.7)	580	9	15.5 (8.2~29.2)	498	5	10.0 (4.3~23.3)
Crude rate	114,635	239	2.1 (1.8~2.4)	71,745	124	1.7 (1.4~2.1)	42,890	115	2.7 (2.2~3.2)
Age-adjust rate			2.68 (2.53~2.82)			2.63 (2.39~2.89)			2.96 (2.74~3.17)
Age · sex-adjust rate			2.80 (2.64~2.96)						

* mean age ± SD = 41.6 = 9.8, ** mean age ± SD = 41.2 = 9.1, † mean age ± SD = 42.2 ± 11.0
†X2 for linear trend test ; p-value < 0.05

Table 3. Incidence density of Anti-HCV

	Person	Person-years	No. of cases	Incidence density*	Age-adjust rate/Relative risk
Total					
≤ 39	17,951	38,193.2	2	0.5 (0.3~1.8)	
40~49	5,526	12,256.6	1	0.8 (0.6~4.2)	
50~59	1,254	2,767.3	2	7.2 (3.6~24.8)	
60≤	422	963.4	1	10.4 (7.7~53.0)	
Total	25,153	54,180.4	6	1.1 (0.6~2.4)	2.91 (2.43~3.38)**
Male					
≤39	13,325	29,236.1	2	0.7 (0.3~2.3)	
40~49	5,526	12,256.6	1	1.0 (0.7~5.0)	
50~59	1,254	2,767.3	1	4.9 (3.6~25.2)	
60≤	272	621.5	1	16.1 (11.9~82.1)	
Total	19,125	42,123.7	5	1.2 (0.6~2.7)	3.26 (2.68~3.83)**
Female					
≤ 39	4,626	8,957.2	0	-	
40~49	5,526	12,256.6	0	-	
50~59	1,254	2,767.3	1	13.5 (10.0~68.9)	
60≤	150	341.9	0	-	
Total	6,028	12,056.7	1	0.8 (0.6~4.2)	-
LFT§§					
Normal	20,570	44,115.0	3	0.6 (0.3~1.9)	1
Abnormal†	4,587	10,076.6	3	3.0 (1.4~8.4)	4.4 (0.9~21.7)†

* unit: per 10^3 person-year at risk(95% CI), ** age-adjust rate, † relative risk
†ALT>40 ro AST>40, §§ Liver function test

CI=0.6~2.7), 여자는 0.8 (95% CI=0.6~4.2)명이 발생하였다. 연령보정 평균발생률(Age adjusted incidence density)은 20세 이상 인구 1만 명당 매년 2.91명 (95% CI=2.43~3.38)이었고, 남자는 3.26명 (95% CI=2.68~3.83)이었다. 그리고 연령이 증가함에 따라 Anti-HCV 양성자 발생률이 유의하게 증가하였고 (p <0.05), 특히 50대 이후 증가 폭이 컸다 (Table 3).

연구시작 시점인 1999및 2000년도 대상자의 65.1%가 교육기간이 14년이상(전문대졸 이상)으로 학력이 높았고, 96.9%가 기혼자였다. 간기능 이상자는 ALT>40 또는 AST>40 이상인 자로 전체대상자중 18.2% (95% CI=17.7~18.7)였고, 남자는 22.4% (95% CI=21.8~23.0), 여자는 5.0% (95% CI=4.5~5.6)였다 (Table 2).

교육 수준에 따른 Anti-HCV 양성자 발생률은 모두 교육수준이 14년 이상(전문대졸 이상)인 군에서 발생하였고, B형 간염 항원이 음성인 군에서 발생하였다. 교육수준이 13년 이하(고졸이하)의 학력과 B형 간염 항원이 양성인 군에서 Anti-HCV 양성자가 발생하지 않은 이유는 이들 집단이 위험요인이 낮기 때문이라기 보다는 이들 대상인원이 작았기 때문으로 판단된다. 또한 연구시작시점이 간기능 정상인 군은 인구 1만 명당 매년 0.6명이 발생한 것에 비해 간기능 이상인 군에서는 인구 1만 명당 매년 3.0명이 발생하여 상대위험도가 4.4배 (95% CI=0.9~21.7) 이상 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05) (Table 3).

고 찰

WHO 자료에 따르면 C형 간염 전세계 유병률을 대략 2.9%(0.1~5%)로 추정하고 있고 [13], Anti-HCV 양성자는 전세계적으로 대략 1억6천9백7만 명으로 추산하고 있다 [14]. 여러 나라에서 보고되는 Anti-HCV 유병률에 관한 연구의 대부분이 공혈자 등 특정인의 혈액검사결과에 기반을 둔 경우가 많아 일반집단의 실제 유병률을 평가하기가 쉽지 않고, 스크리닝에 사용되는 검사 역시 민감도와 특이도의 차이가 있어 정확한 유병률을 파악하는데 어려움이 있다. 그러나 대표할만한 코호트에 기반한 몇몇 연구에 의하면 나라마다 유병률의 차이가 있고, 이러한 Anti-HCV 유병률 패턴은 개략적으로 그 나라의 사회경제적 발전상태와 상당히 일치한다. 서유럽, 북미, 호주 등에서는 유병률이 낮고, 아프리카, 아시아, 남미에서는 유병률이 높다. 유병률이 가장 높은 나라는 이집트로 10%~30%의 C형 간염 유병률을 보고하고 있고 [38,39], 심지어는 이집트 내 나일강을 따라 위치에 있는 지역에서는 51%까지도 보고하고 있다 [20]. 이집트에서 C형 간염 유병률이 높은 이유는 의료관련 시술과 연관이 있다. 1970년도 주혈 흡충증을 치료하기 위해 비경구적 치료법이 전마을에 시행되었는데, 이때 비위생적으로 주사기 재사용이 C형 간염 바이러스 전파의 원인으로 보고 있다 [40]. 그 외 아프리카 지역의 유병률은 카메론 12.5%, 가봉 6.5%, 에디오피아 2.0% 로 보고하고 있고 [17-19], WHO 아프리카 지역에 보고에 의하면 Anti-HCV양성자가 3천 2백만 명으로 추정하고 있고 평균 유병률은 5.3%로 추정하고있다 [42].

서유럽, 북미에서의 C형 간염 유병률은 낮은 편이다. 미국의 경우는 1.8%로 보고하고 있고 [14], 서유럽은 프랑스 1.9% [15], 스페인 1% [16] 등 대략 1%로 보고하고 있다. 유병률이 낮은 지역에서는 주로 감염이 젊은 층에서 이루어져 30~40대에서 유병률이 가장 높다. 그리고 이러한 감염은 최근 과거, 대략 10~30년 전에 이루어졌다고 보고 있는데, 미국의 경우 CDC보고에 의하면 1965년 이전에는 낮았다가 1980년 이후 점차 증가를 하고 1989년까지 높은 수준을 유지하였고, 1989년 이후 발생률은 80%이상 감소하였다 [43]. 이들 지역의 C형 간염 바이러스 주 전파경로는 정맥주사 약물사용으로, 약물 노출 5년 후 90%이상이 C형 간염에 걸린 것으로 보고되고 있다 [41]. 전파의 또 다른 가능성은 성접촉에 의한 전파인데, 성접촉에 의한 전파의 효율성은 다소 의문시되어 성접촉에 의한 전파는 크지 않을 것으로 판단한다 [14].

아시아 지역은 서유럽과 아프리카의 중간정도 유병률을 나타내는데 나라마다 0.34%~28.3%의 폭 넓은 유병률을 보고하고 있다. 아시아 지역에서는 홍콩이 0.5%, 베트남이 1.0% 로 낮았고, 중국이 2.1~3.99%, 대만 2.5%, 일본 후쿠오카 지역 2.0%의 유병률을 보고하였다. 아시아에서 유병률이 높은 지역은 예멘이 6.5%, 일본의 야마가타지역에서 28.3%의 유병률을 보고 하였다 [21-26]. WHO 남동아시아 지역의 보고에 의하면 Anti-HCV양성자가 3천2백만 명으로 추산하고 있고 평균 2.2%의 유병률을 가질 것을 추정하고 있다 [42].

우리나라에서의 C형 간염 유병률에 대한 연구들은 대부분 공혈자나 건강진단

수검자를 대상으로 한 연구들인데, 보고자에 따라 대략 0.1~2.7%로 보고하여 있다 [27-33]. 20세 이상 직장성인과 그 배우자를 대상으로 한 연구에서는 연령표준화 Anti-HCV 양성자 유병률이 0.13% [27]로 낮았고, 평균 20세인 군 입영 대상자에서도 0.18% [30]의 낮은 유병률을 보고한 반면, 울산지역의 건강검진 대상자에서는 Anti-HCV 양성자 유병률이 1.3% [31], 광주지역 1.6%, 전남지역에서는 2.7%의 유병률 [33]을 보고하고 있고, 경남 한 지역에서는 11.0% (95%, CI=8.7~13.6)의 높은 유병률을 보고하기도 하여 [34], 국내에서도 지역에 따라 Anti-HCV 양성자 유병률이 차이가 있을 것으로 추정된다. 그러나 한편으로는 많은 연구들이 특정인에 기반을 둔 경우가 많고, 스크리닝에 사용되는 검사 역시 민감도와 특이도의 차이가 있어 일반집단의 정확한 유병률을 파악하는데 어려움이 있다.

본 연구에서는 1999부터 2002년까지 Anti-HCV 양성자 기간 유병률은 인구 1000명당 2.1명 (95% CI=1.8~2.4)이었고, 연령·성 보정 유병률(age · sex-adjusted rate)은 인구 1000명당 2.80명 (95% CI=2.64~ 2.96)으로 기존의 우리나라 C형 간염 유병률 연구결과보다 낮은 결과이고, 유병률이 낮은 지역으로 분류되고 있는 북미 1.7%, 서유럽 1.0%보다도 낮은 유병률이다. 일반적 특성에서 알 수 있듯이 본 연구 대상자는 일반집단에 비해 교육수준이 높고, 종합 건진 수검자를 대상으로 하였기 때문에 선택 편견의 가능성이 있다고 볼 수 있다. 따라서 이를 검증하기 위하여 본 연구의 대상자와 98년 국민영양조사의 20대이상 성인자료 [44]와 간기능, B형 간염 보균자 유병률을 비교하였다. 두 집단간의 B형 간염 보균자 유병률을 비교한 이유는 국민영양조사자료에 C형 간염 자료가 없고, B형 간염 바이러스와 C형 간염 바이러스은 역학적 특성과 전파경로가 다른 질병에 비해 상대적으로 유사하다는 점 때문이었다. 이때 본 연구의 대상자와 국민영양조사 자료의 성, 연령분포가 다르기 때문에 연령을 보정한 후 성별 간기능을 비교한 결과, 남녀 모두 본 연구대상자의 간기능 수치가 일반 집단에 비해 유의하게 낮았다. B형 간염보균자 유병률은 5.2%로 국민영양조사자료 5.0%와 유의한 차이가 없었다. 그러나 국민영양조사 자료나 본 연구자료의 성별 연령별 분포가 다르기 때문에 직접표준화 방법으로 성·연령을 보정한 후 B형 간염보균자 유병률을 계산한 결과, 본 연구대상자는 4.14% 국민영양조사 대상자는 5.22%로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.001$). 즉 본 연구 대상자가 일반인구 집단에 비해 건강한 집단이며, 일반인구 집단의 Anti-HCV 유병률은 본 연구의 0.28%보다는 높을 것으로 판단된다.

그리고 연령이 증가함에 따라 Anti-HCV 양성자 유병률이 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$). 이러한 연령대 별 코호트 효과는 유병률이 높은 이집트 뿐만 아니라 일본, 이태리 등 유병률이 높지 않은 지역에서도 볼 수 있는 현상으로, 대개 어린아이들이나 젊은 층에서 유병률이 낮고, 나이가 들면서 점차적으로 증가하는 경향을 보였다. 국내의 여러 연구에서도 Anti-HCV 양성자 유병률은 나이가 많아질수록 증가하는 것으로 보고하고 있다 [27-34]. 우리나라에서 고 연령층 일수록 Anti-HCV 양성자 유병률이 높은 것은 과거 30~50년 전부터 이루어지는 전문적 또는 비전문적으로 시행되어 왔던 의료관련 행위와 연관이 있을 것이다. 소독되지 않은 도구를 이용한 민간요법, 침술 등의 전통적 치료들이 이러한 전파에 상당한 영향을 주었고 [34], 그 외 요인으로는 헌혈자를 통해 HCV 혈액전파나 비위생적인 주사행위 등이 전파원인으로 판단되며, 특히 스크리닝이 도입되기 전, 감염된 공혈자를 통한 전파 가능성이 높았을 것으로 보고 있다 [34]. 그리고 C형 간염 바이러스에 노출 후 80%이상이 지속적으로 만성화를 하기 때문에 연령이 증가함에 따라 유병률이 높았을 것으로 볼 수 있다. 이태리, 일본에서도 나이가 많은 사람에서 C형 간염 유병률이 높은 것은 의료행위와 관련이 있다고 보고하고 있다 [34,45].

C형 간염의 발생률에 대한 연구는 미국의 경우 1988년부터 1994년까지 수행된 NHANES III(the third National Health and Nutrition Examination Survey)에서 매년 인구 만 명당 1.5명 [14], 이태리의 경우는 매년 인구 만 명당 3.4명 [35]이 발생되는 것으로 보고하고 있다. 미국에서 HCV감염은 CDC를 통해 보고되고 있는데, 1980년대 HCV발생률은 매년 10만 명 당 15명으로 보고하였다. 그러나 그 이후로 점차 감소하고 있고, [46] 현재 미국 내에 대략 3백9만 명의 C형 간염 보균자가 있을 것으로 추정하고 있다 [47]. 우리나라에서는 1994년부터 1996년까지 2회 이상 헌혈을 한 다회 헌혈자를 대상으로 Anti-HCV 양성자 발생률을 처음 조사를 하였는데, 그 결과는 매년 인구 1만 명당 1.38명으로 조사되었다. 그러나 이 연구에서는 헌혈자라는 특정집단을 대상으로 하였고, 우리나라 표준인구로 성, 연령표준화를 하지 않아 대표성이 있는 결과로 보기 어렵다. 본 연구에서의 Anti-HCV 양성자 평균발생률은 20세 이상 인구 1만 명 당 매년 1.1명 (95%, CI=0.6~2.4)이 발생하는 것으로 조사되었다. 그리고 연령보정 평균발생률은 20세 이상 인구 1만 명 당 매년 2.91명 (95%, CI=2.43~3.38)이었다. 이러한 결과는 미국에서의 C형 간염 발생률보다 높고, 이태리에서의 발생률보다는 낮은 결과인데, Anti-HCV 양성자 유병률에서 언급하였듯이 본 연구 대상자가 일반인구 집단에 비해 건강한 집단이기 때문에 일반인구 집단의 실제 발생률은 1만인년(104 person-year at risk)당 2.91보다는 클 것으로 추정된다. 그리고 연령이 증가함에 따라 C형 간염 양성자 발생률이 유의하게 증가하였고, 특히 50대 이후 증가 폭이 컸다. 이러한 결과는 아직까지도 C형 간염의 전파가 50대 이후에서 계속 이루어지고 있다는 것을 의미하고 30~40대에 높지 않은 것은 북미, 서유럽 처럼 젊은 층에서 약물남용이 높지 않기 때문으로 판단된다.

본 연구의 제한점으로 일정 기간을 두고 종합건강 진단을 한 사람을 대상으로 하였기 때문에 Anti-HCV 양성 발생자가 C형 간염 바이러스에 새로 감염된 사람을 의미하는 것은 아니다. 즉 실제 감염보다 늦은 시기에 측정을 한 것이기 때문에 감염

자의 추적기간이 감염된 시기까지 정확히 추적한 것으로 볼 수 없고, 계산된 발생률은 저 평가의 가능성이 있다. 그러나 추적 관찰 대상자가 2만 5천 여명이고 Anti-HCV 양성 발생자는 단지 6명에 불과하기 때문에 발생률 계산에 큰 영향을 주었다고 볼 수는 없다. 또한 급성 감염을 되었다고 하더라도 무증상인 경우가 많기 때문에 실제 C형 간염 발생률 조사는 쉽지가 않다.

현재 HCV 감염의 진단법은 방사면역분석법(radio immunoassay, RIA) 이나 효소면역 측정법(enzyme immunoassay, EIA)을 이용한 혈청학적 방법 [48]이 이용되고 있다. 최근 3세대 진단시약이 개발되어 혈청학적 항체검사방법이 민감도와 특이도 모두 향상되었다고는 하나 아직까지도 미국, 서유럽에서 수혈 후 HCV감염이 각각 10만 명당 1명, 40만 명당 1명이 발생되는 것으로 추산하고 있다. 이것은 급성감염이나 수혈에 의한 감염의 경우, 대개 18주에서 24주 대개 평균 5개월의 기간이 지나서야 혈청학적 양성으로 전환되는 잠복기간(seronegative 'window' period)이 존재하기 때문이다 [48,49]. 본 연구에서는 제3세대 HCV 항원을 이용한 면역방사계수측정법(Immunoradiometric assay, IRMA)으로 Anti-HCV를 검사하였기 때문에 RT-PCR에 비해 실제 Anit-HCV 양성자 유병률과 발생률을 조사하는데 있어 저 평가의 가능성이 있다. 하지만 RT-PCR검사가 임상에서 환자 치료반응을 보거나 active viremia를 밝혀내는데는 유용하지만 스크리닝 목적으로 사용하기에는 비용, 인력 등의 문제로 적당한 검사라고 할 수는 없다.

본 연구의 연구방법론은 후향적 코호트 연구로서, 환자-대조군 연구처럼 시간, 경비, 노력이 절약되는 연구방법이기는 하지만, 단점으로 연구시작 시점에서부터 계획된 연구가 아니기 때문에 과거에 원하는 자료가 없을 가능성이 높다. 본 연구에서도 C형 간염에 영향을 줄 수 있는 과거 수술병력, 수혈을 받았던 경력, 가족력 등의 변수들을 2002년 6월부터 조사하였기 때문에 이러한 변수들을 분석에 이용하지를 못하였다.

마지막으로 본 연구가 여러 다른 국내 연구들과 마찬가지로 건강 검진자를 대상으로 하였기 때문에 대표성이 있는 자료로 보기 어렵다. 특히 일반인 집단을 대상으로 조사한 국민영양조사 자료와 간기능검사와 B형 간염 보균자 유병률을 조사한 결과 본 연구 대상자가 건강한 집단인 것으로 조사되었다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구가 가지는 의의는 2만 여명의 많은 인원을 대상으로 3년간 추적하여 헌혈자 이외에 일반인 대상으로 국내 첫 Anit-HCV 양성자 평균발생률을 조사하였다는 점에 의의가 있고, 대상집단을 우리나라 표준인구로 성, 연령을 표준화함으로서 대상자 성, 연령의 편중으로 인한 편견을 배제시켰으며, 98년도 국민영양조사 자료와 비교를 통해 일반인구 집단의 Anit-HCV 양성자 유병률 및 발생률을 추정하고자 하였고, 그 최소 범위를 정하였다는 데 의의가 있다.

요 약

본 연구는 서울 경기지역 20세 이상 성인의 C형 간염 바이러스 항체 양성자 평균발생률을 조사하고자 하였고, 1999년에서 2002년 까지의 C형 간염 바이러스 항체 양성자 기간 유병률을 조사하고자 하였다. 연구대상자는 1999년 1월에서 2002년 12월까지 모 대학병원에서 종합 건진을 받은 서울 경기지역 20세 이상 성인 114,634명을 대상으로 기간 유병률을 조사하였고, 이중 1999년 1월에서 12월 사이에 종합 건진을 받은 C형 간염 항체 음성자 21,408명과 2000년 1월에서 12월 사이에 종합 건진을 받은 C형 간염 항체 음성자 28,830명을 대상으로 2002년 12월까지 추적 관찰된 자료를 분석하여 평균발생률을 조사하였다. 혈청학적검사는 제3세대 HCV 항원을 이용한 면역방사계수측정법(Immunoradiometric assay, IRMA)으로 검사하였다. 연령표준화는 2000년 20세 이상 80세 미만 우리나라 인구를 표준인구로 하여 직접표준화방법을 사용하였다. 연구결과는 1999부터 2002년까지 Anti-HCV양성자 기간 유병률은 인구 1000명당 2.1명 이었고, 남자는 1.7명, 여자는 2.7명이었다. 연령 성 보정 유병률(age sex adjusted rate)은 인구 1000명당 2.80명으로 기존의 연구에 비해 낮은 결과였다. 그리고 연령이 증가함에 따라 남녀 모두 유의하게 유병률이 증가하였다. Anti-HCV 양성자 평균 발생률은 20세 이상 인구 1만 명당 매년 1.1명이 발생하였고 남자는 1.2명, 여자는 0.8명이 발생하였다. 연령 보정 평균 발생률(age adjusted incidence density)은 20세 이상 인구 1만 명당 매년 2.91명 이었고 연령이 증가함에 따라 C형 간염 발생률이 유의하게 증가하였고, 특히 50대 이후 증가 폭이 컸다. 그러나 본 연구대상자는 일반인구 집단에 비해 좀 더 건강한 집단으로 실제 일반인구 집단의 Anti-HCV 양성자 유병률과 발생률은 본 연구결과보다는 더 높을 것으로 판단된다.

참고 문헌

1. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Shimotohno K. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5547-5551
2. Jeffers LJ, Hasan F, De Medina M, Reddy R, Parker T, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 187-190
3. Villarejos VM, Visona KA, Eduarte ACA, Provost PJ, Hilleman MR. Evidence for viral hepatitis other type A or type B among persons in Costa Rica. *N Engl J Med* 1975; 293:1350
4. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508
5. Uchida T, Shimojima M, Gotoh K, Shikata T, Tanaka E, et al. "Silent" hepatitis B virus mutants are responsible for non-A, non-B, non-D, non-E hepatitis. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 281-285
6. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *New Engl J Med* 1992; 327 : 1899-1905
7. 대한소화기학회. 대한소화기학회 총서 2 간염. 군자출판사; 1998.(81-85쪽)
8. Alter HJ. The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of NANB hepatitis. *J*

Gastroenterol Hepatol 1990; S1: 78-94
9. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 893-898
10. Alter HJ, Seeff LB. Transfusion associated hepatitis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Viral hepatitis: scientific basis and clinical management. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 467-499
11. Berman M, Alter MJ, Ishak KG, Purcell RH, Jones EA. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1979; 91:1-6
12. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, Ahn YO, Shigemastu T. Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996; 25:933-940
13. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:3-8
14. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999; 341(8) : 556-562
15. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 80-83
16. Garcia-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(1): 17-20
17. Frommel D, Tekle-Haimanot R, Berhe N, Aussel L, Verdier M, Preux PM, Denis F. A survey of antibodies to hepatitis C virus in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49(4): 435-439
18. Delaporte E, Thiers V, Dazza MC, Romeo R, Mlika-Cabanne N, Aptel I, Schrijvers D, Brechot C, Larouze B. High level of hepatitis C endemicity in Gabon, equatorial Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87(6): 636-637
19. Louis FJ, Maubert B, Le Hesran JY, Kemmegne J, Delaporte E, Louis JP. High prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in a Cameroon rural forest area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(1): 53-54
20. Darwish MA, Faris R, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High seroprevalence of hepatitis A, B, C, and E viruses in residents in an Egyptian village in The Nile Delta: a pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54(6): 554-558
21. Chan GC, Lim W, Yeoh EK. Prevalence of hepatitis C infection in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 199; 7(2) : 117-120
22. Scott DA, Constantine NT, Callahan J, Burans JP, Olson JG, al-Fadeel M, al-Ozieb H, Arunkumer H, Hyams KC. The epidemiology of hepatitis C virus antibody in Yemen. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46(1): 63-68
23. Sheu JC, Wang JT, Wang TH, Wang CY, Yang PM, Huang GT, Shih LN, Lee HS, Chen DS. Prevalence of hepatitis C viral infection in a community in Taiwan. Detection by synthetic peptide-based assay and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1993; 17(2): 192-198
24. Hayashi J, Nakashima K, Yoshimura E, Hirata M, Maeda Y, Kashiwagi S. Detection of HCV RNA in subjects with antibody to hepatitis C virus among the general population of Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 1994; 29(2): 147-151
25. Zhang X, Shinzawa H, Shao L, Ishibashi M, Jiang Q, Saito K, Misawa H, Togashi H, Takahashi T. Epidemiological study and genetic analysis of GB virus C infection in general population from an area endemic for hepatitis C. *J Med Virol* 1998 ; 54(4): 237-242
26. Kakumu S, Sato K, Morishita T, Trinh KA, Nguyen HB, Banh VD, Do HC, Nguyen HP, Nguyen VT, Le TT, Yamamoto N, Nakao H, Isomura S. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and GB virus C/hepatitis G virus infections in liver disease patients and inhabitants in Ho Chi Minh, Vietnam. *J Med Virol* 1998; 54(4): 243-248
27. Ryu SH, Beck SH. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among the employees and their partners in Korea. *Korean J Occup Environ Med* 2003; 15(3): 299-309 (Korean)
28. Kim DW, Han TJ, Chi HS, Kim YS. Serpprevalence of anti-HCV according to EIA in Korean blood donors. *Korean J Blood transfus* 1993; 4: 223-229 (Korean)
29. Son BC, Chun JH, Park YH, Shin HR, Cho KI, Kim JH, Jung KO, Lee JT, Lee CU, Paik NW. Assessment of validity of PT-PCR and EIA for the detection of hepatitis C virus infectrion. *Korean J Prev Med* 1995; 28(2): 526-541 (Korean)
30. Kim RK, Ahn BM, Lee DS, Lee KM, Park YM, Lee YS, Chung KW, Lee WC, Meng KH. Changes in the positivities of HbsAg and Anti-HCV antibody among army draftees in Korea. *Korean J Hepatology* 2000; 6(4): 474-480 (Korean)
31. Jeong TH, Jeon TH. PCR prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in the adult population of Ulsan. *J Korean Acad Fam Med* 1998; 19(4): 364-673 (Korean)
32. Oh HB, Hwang YS, Kim DS, Kim SI, Lee SY, Han KS. Study on the seroincidence of hepatitis C virus infection among blood donors in Korea. *Korean J Blood transfus* 1997; 8 (2); 221-229 (Korean)
33. Na HY, Park MH, Park KS, Sohn YH, Joo YE, Kim SJ. Geographic characteristics of positivity of anti-HCV and Hepatitis B surface antigen in Kwangju and Chonnam province: survey data of 6,790 health screenees. *Korean J Gastroenterol* 2001; 38(3); 177-184 (Korean)
34. Shin HR, Kim JY, Kim JI, Lee DH, Yoo KY, Lee DS, Franceschi S. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupucture. *British J of Cancer* 2002; 87: 314-318
35. Osella AR, Misciagna G, Leone A, Di Leo A, Fiore G. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27; 30-35
36. Hollinger FB, Vorndam V, Dreesman GR. Assay of Australia antigen and antibody employing double-antibody and solid-phase radioimmunoassay techniques and comparison with the passive hemagglutination methods. *J Immunol* 1971; 107: 1099-1111
37. Aach RD, Grisham JW, Parker CW. Detection of Australia antigen by radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 1056-1060
38. Arthur RR, Hassan NF, Abdallah MY, el-Sharkawy MS, Saad MD, Hackbart BG, Imam IZ. Hepatitis C antibody prevalence in blood donors in different governorates in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91(3): 271-274
39. El-Sayed NM, Gomatos PJ, Rodier GR, Wierzba TF, Darwish A, Khashaba S, Arthur RR. Seroprevalence survey of Egyptian tourism workers for hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, and Treponema pallidum infections: association of hepatitis C virus infections with specific regions of Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55(2): 179-184
40. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355(9207): 887-891
41. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20(1): 1-16
42. World Health Organization. Hepatitis C-global prevalence(update). Wkly. *Epidemiol Rec* 2000; 75(3); 18-19
43. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C

virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31(3): 777-782
44. 보건복지부. 국민건강 · 영양조사. 1999
45. Noguchi S, Sata M, Suzuki H, Mizokami M, Tanikawa K. Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1997; 29(1): 23-28
46. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995; 15:5-14
47. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1): 62S-65S
48. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcel RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier, GE, Blonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradeley DW, Houghton M. An assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 224: 362-364
49. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, Kramer E, Miller JK, Mandel E, Hadler SC, Margolis HS. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA* 1989; 262(9): 1201-1205