

## 건강증진센터의 HBsAg과 RF 동시 양성 검체의 분석

연세의료원 세브란스병원 임상병리과 및 건강증진센터\*

박정용·임성희·김영란·신정원·김현숙·오재준\*

= Abstract =

### Analysis of Cases Whose Sera Showed Coexistence of HBsAg and RF in Health Care Center

Jung Yong Park, Seoung Hee Lim, Young Ran Kim,  
Jeong Won Shin, Hyon-Suk Kim, and Jai Joon Oh\*

*Department of Clinical Pathology & Health Care Center\*,  
Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea*

**Background :** Rheumatoid factors (RF) are associated most closely with rheumatoid arthritis but may be seen in certain other autoimmune diseases, viral hepatitis and even in healthy individuals. Since the prevalence of hepatitis B is relatively high in this country, it is thought that the positive rate and coexistence of RF and HBsAg may be also high. In this study, we evaluated the frequency and clinical significance of coexistence of HBsAg and RF. And, to rule out the possibility of false positive result of each test, we performed RF absorption and HBsAg neutralization test in RF and HBsAg positive sera, respectively.

**Methods :** 9,776 sera were obtained from the subjects undergoing health screening from January 1997 to December 1997. RF was detected by nephelometry (IMMAGE™, Beckman, U.S.A.) and HBsAg by enzyme immunoassay (Cobas® Core II, Roche, Switzerland). Neutralization of HBsAg was performed by anti-HBs sera provided by Green Cross, Korea. After neutralization of HBsAg, RF test was performed again by nephelometry. RF absorption was performed by RF absorbent produced by Behring Diagnostics

Inc., Germany and HBsAg test was performed again after absorption.

**Results :** In 9,776 sera, RF was positive in 682 sera (6.98%) and HBsAg in 580 sera (5.94%). The positive rate of RF in HBsAg positive group is 28.28%, whereas in HBsAg negative group, it was only 5.64% ( $\chi^2=430.37$ ,  $P<0.001$ ). There was no significant difference in HBsAg and RF results before and after the neutralization and the absorption test ( $P=0.5397$ ).

**Conclusions :** The positive rate of RF in HBsAg positive subjects undergoing health screening was significantly higher than that of HBsAg negative subjects. According to the results of HBsAg neutralization and RF absorption experiment, it was considered that there was no interference between HBsAg and RF test. Further studies about the exact mechanisms inducing RF production in HBsAg carriers and follow-up observations of those subjects will be needed.

**Key Words :** HBsAg, RF, coexistence, HBsAg neutralization, RF absorption

## 서 론

HBsAg은 B형 간염의 주요 감염 지표로서, B형 간염 유병률이 높은 우리나라의 경우 HBsAg 양성율은 전체 인구의 약 4% 정도로 알려져 있다[1].

류마티오이드인자(rheumatoid factor, RF)는 IgG의 Fc부분에 대한 자가항체로서, 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자의 약 80%에서 검출되며, 그밖에 다른 교원성질환 및 염증성질환, 그리고 만성간염환자에서도 검출되는 것으로 알려져 있다[2-5].

1996년 신 등[6]은 건강 검진 대상자에서의 HBsAg 및 RF 공존예가 전체 조사자의 약 0.7%, HBsAg 양성자 중에서는 약 11.8%였다고 보고한 바 있으며, Yeh 등[7]도 RF와 HBsAg 양성 환자와의 상관성을 조사하여 발표한 바 있다.

본 연구에서는 본원 건진센터 검체에서의 HBsAg와 RF 동시 양성율 및 이러한 검체에서 HBsAg 및 RF 측정시 상호 미치는 영향 등에 관하여 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1997년 1월 1일부터 12월 31일까지 연세의료원 세브란스 건강증진센터를 방문한 일반 검진자 9,

766명의 혈청을 대상으로 하였다.

### 2. 방법

#### 1) HBsAg 및 RF 검사

HBsAg은 효소면역법(Cobas® Core II, Roche, Switzerland)으로 측정하였다. RF는 nephelometry 법(Beckman IMMAGE™, CA, U.S.A.)으로 측정하였으며, 20 IU/mL 이상을 양성으로 하였다.

#### 2) 간기능 검사

9,776 검체 중 검체량이 충분한 혈청을 대상으로 임의 선택한 400 검체에 대하여 후향적으로 HITACHI 747 (Hitachi Inc®, Japan)을 이용하여 간기능 검사를 시행하였으며, AST, ALT, gamma-GT의 3 항목 중 참고 범위를 벗어나는 항목이 있는 경우를 간기능 비정상군으로 분류하였다. 400 검체 중 HBsAg과 RF가 공존하는 검체는 110 검체였다.

#### 3) HBsAg 중화 및 RF 흡수시험

HBsAg과 RF가 공존하는 검체 중 간기능검사를 시행한 후 검체량이 충분한 20 검체를 임의 선택하여 HBsAg을 중화시키고 RF를 측정된 경우와 RF를 흡수시키고 HBsAg을 측정된 경우의 결과치 및 흡광도치 변화 여부와 그 정도를 관찰하여[8], 이들 검사 종목에 있어서 상호 위양성의 가능성을 검토하였다.

Table 1. Positive rate of HBsAg and RF among 9,766 subjects

	RF Positive (%)	RF Negative (%)	Total (%)
HBsAg Positive (%)		416 ( 4.26)	
negative (%)		8668 (88.76)	
Total		9084 (93.02)	

$\chi^2=430.37, P<0.001$

Table 2. Result of RF according to the LFT in the HBsAg positive sera

LFT	RF (+)	RF (-)	Total
Abnormal*			329 ( 82.25%)
Normal			71 ( 17.75%)
Total			400 (100.00%)

$\chi^2=29.316, P<0.001$

\*Sera showing abnormal results in AST, ALT and/or gamma-GT

① HBsAg 중화

Genedia HBsAg Confirm® (녹십자, 서울)에 포함되어 있는 anti-HBs를 이용하여 HBsAg을 중화시킨 후 RF를 측정하였다. HBsAg의 중화를 위해서는 음성대조액과 양성 대조액 각 300  $\mu$ L 그리고 확인 시험하고자 하는 검체 각 150  $\mu$ L씩을 2개의 시험관에 넣은 후, 한 시험관에는 시료 부피의 10%량의 중화제를 (대조액 시험관: 300  $\mu$ L의 10%인 30  $\mu$ L, 검체시험관: 150  $\mu$ L의 10%인 15  $\mu$ L) 첨가하고, 나머지 시험관에는 시료 부피의 10%량의 대조혈청 (정상사람혈청)을 첨가한 후 교반기로 완전히 잘 섞고 시험관 입구를 밀봉하여 37°C에서 30분간 반응시켰으며, 이와 같이 처리된 각각의 검체로 다시 RF를 검사하였다.

② RF의 흡수

Enzygnost HSV-IgM® (Behring Diagnostic Inc., Germany)에 포함되어 있는 RF absorbent를 이용하여 각 검체의 RF를 흡수시킨 후 HBsAg을 측정하였다.

결 과

1. 대상군의 연령 분포

전체 9,776명의 전진 대상자 중 40~50대가 33.4%로 가장 많았고 50~60대가 25.6%였으며, 그밖에 40대 미만은 27.1%, 60~70대가 11.5% 그리고 70대 이상이 2.4%였다.

2. 대상군의 RF 역가 분포

20 IU/mL 이하의 역가로 음성을 보인 경우가 전체 대상군의 93%였으며, 21~40 IU/mL가 4.3%였고 100 IU/mL 이상의 고역가를 보인 검체는 1.4%에 불과하였다.

3. 대상군에서의 HBsAg 및 RF 양성률

대상군 9,766명에서 HBsAg 양성률은 580명 (5.94%)였으며, RF는 682명 (6.98%)에서 양성으로 나타났다. HBsAg과 RF가 동시에 양성인 경우는 164명으로 전체 대상군의 1.68%였으며, HBsAg 양성자 중 RF 양성자의 비율은 28.28%로 HBsAg 음성자 중 RF 양성자의 비율인 5.64%에 비해 유의하게 높았다 ( $\chi^2=430.37, P<0.001$ ) (Table 1).

4. HBsAg과 RF 공존군에서의 간기능 검사 비교

LFT 비정상군에서 HBsAg과 RF의 동시 양성률은 18%로서, LFT 정상군에서의 동시 양성률인 9.5%에 비하여 유의하게 높았다 ( $P<0.001$ ) (Table 2).

5. HBsAg 중화 및 RF 흡수 시험 결과

중화 및 흡수 시험을 시행한 20 검체 중 3 검체에서 RF를 흡수시킨 후의 HBsAg의 흡광도치가 흡수전보다 50% 이상 감소하였으며, 이들 검체는 모두 LFT 정상이어서 HBsAg의 위양성 가능성을 배제할 수 없었다. 그러나 전체적으로 HBsAg 중화 후 RF의 역가는 중화 전과 유의한 차이가 없었고 ( $P=0.5397$ ), RF 흡수 후 HBsAg 흡광도치

Table 3. Results of HBsAg and RF before and after RF absorption and HBsAg neutralization in 20 sera of HBsAg and RF coexistence

No	HBsAg O.D.		RF titer (IU/mL)	
	before absorption	after absorption	before absorption	after absorption
1	3.214	3.034	1380	1080
2	3.389	3.284	691	794
3	3.480	>3.5	21.8	20
4	3.369	3.314	24.1	20
5	3.256	1.578	493	500
6	3.401	>3.5	62.8	53.7
7	3.332	>3.5	43.2	36.2
8	>3.5	>3.5	21.1	23.9
9	>3.5	>3.5	176	99.4
10	3.317	3.523	56.6	44.8
	>3.5	3.290	57.9	65.9
12	>3.5	3.498	146	317
13	>3.5	>3.5	452	515
14	>3.5	>3.5	119	274
15	>3.5	>3.5	69.7	67.5
16	>3.5	>3.5	25.7	31.5
17	>3.5	>3.5	36.9	33.8
18	>3.5	0.025	29.7	34.3
19	>3.5	0.956	28.7	31.8
20	>3.5	>3.5	39.8	43.0

Table 4. Results of optical density of HBsAg before and after RF absorption in HBsAg positive and negative control

	Control	Before absorption	After absorption	
			by control sera	by RF absorbent
Negative		0.006	0.005	0.005
Positive		2.278	2.178	0.011

도 흡수 전과 유의한 차이가 없었다 (Table 3). HBsAg 양성 및 음성대조물질에서의 중화 시험 결과는 Table 4와 같았으며, RF의 경우에는 대조물질을 구할 수 없어 시행하지 못하였다.

### 고 찰

현재 우리나라 건강공혈자에서의 HBsAg 양성율은 남자 3.9%, 여자 2.75%로 보고되어 있다[1]. 본 연구에서의 HBsAg 양성율은 약 5.94%로서 다소 높았는데, 이는 40~60대의 연령층이 주로 포함됨에 따라 건강문제를 갖고 있는 잠재적인 환자

군들이 건진센터에 많이 포함되었기 때문으로 생각되었다. RF 양성율 역시 신 등[6]이 발표한 2.6% 보다 높았는데, 이는 신 등의 연구에서는 RF를 latex 응집법을 이용하여 측정하였고, 이의 기준 역가는 25 IU/mL으로 본 연구에서 이용된 nephelometry의 20 IU/mL 보다 높았기 때문으로 생각되었다. HBsAg 양성자를 LFT 정상군과 비정상군으로 구분하였을 때, LFT 비정상군에서의 RF 양성율은 약 18%로 정상 보균자에서의 RF 양성율보다 유의하게 높은 빈도를 보였으며 ( $\chi^2=29.316$ ,  $P<0.001$ ), 이는 B형 간염바이러스 보균자에서의 RF 양성율이 약 20%라는 외국의 보고[8]와 비슷

하였다.

본 연구에서 HBsAg과 RF가 동시에 양성인 검체는 전체 대상군의 1.68%로 신 등[6]의 0.7%보다 높았으며, 이에 따라 HBsAg과 RF가 각각의 측정시 방해 물질 혹은 위양성을 나타낼 수 있는 물질로 작용했을 가능성[9]을 배제하기 위해 흡수 및 중화 시험을 실시하였으나 서로 영향이 없는 것으로 생각되었다. 그러나 3 검체에서는 RF 흡수 후 HBsAg의 흡광도치가 현저히 감소하였고 이들의 LFT는 모두 정상이어서 HBsAg의 위양성 가능성을 배제할 수 없었기 때문에 이에 대한 전향적인 정밀 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

간염 환자에서 RF는 비특이적 반응의 생성물로 검출된다고 보고되어 있으며[2], 본 연구에서도 고역가의 RF를 보이는 수검자들의 병력상에서 류마티스성 질환과 관련된 예는 없어 RF가 반응성 물질로 생각되었다. 그러나 이들 질환군에서 RF 양성일 경우 나중에 류마티스관절염으로 발전할 수도 있다는 보고도 있으므로[10,11], 앞으로 HBsAg이 음성으로 전환된 후의 RF의 변화 및 이런 환자들의 임상 양상에 대한 추적조사 등이 필요할 것으로 사료되었다.

## 요 약

**배 경 :** 류마티드인자(rheumatoid factor, RF)는 IgG의 Fc부분에 대한 자가항체로서, 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자의 약 80%에서 검출되며, 그밖에 다른 교원성질환 및 염증성질환, 그리고 만성간염환자에서도 검출되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 건강증진센터 검체를 대상으로 HBsAg와 RF 동시양성을 및 이러한 경우 HBsAg 및 RF 측정이 상호 영향을 주어 위양성을 보이는 것은 아닌지 확인하고자 하였다.

**방 법 :** 1997년 1월 1일부터 12월 31일까지 세브란스 건강증진센터를 방문한 일반 검진자 9,766명의 혈청을 대상으로 하였다. HBsAg은 효소면역법(Cobas® Core II, Roche, Switzerland)으로, RF는 nephelometry(Beckman, IMAGE™, U.S.A.)으로 시행하였으며, 간기능검사는 HITACHI 747(Hitachi Inc®, Japan)을 이용하여 AST, ALT, r-GT, total protein, albumin의 5 항목을 측정하였다. 각각의 흡수 및 중화시험은 Behring사에서 제공되는 RF

absorbent와, (주)녹십자에서 제공되는 anti-HBs sera를 이용하여 시행하였다.

**결 과 :** 대상군 9,766예에서 HBsAg 양성은 580예(5.94%), RF 양성은 682예(6.98%)였으며 RF와 HBsAg 동시 양성예는 164예였다. HBsAg 양성자 중 RF 양성자는 28.28%로 HBsAg 음성자에서의 5.64%보다 유의하게 높았다 ( $\chi^2=430.37, P<0.001$ ). RF 흡수 전, 후의 HBsAg 결과와 HBsAg 중화 전, 후의 RF 결과에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

**결 론 :** HBsAg 양성자 중 RF 양성자의 비율은 HBsAg 음성자에서보다 유의하게 높았으며, HBsAg과 RF의 흡수 및 중화 시험 결과 HBsAg과 RF 검사간에는 서로 영향이 없는 것으로 생각되었다. 앞으로 HBsAg 보균자에서 RF 생성이 유도되는 기전 및 이러한 환자들에서 결체조직질환으로의 진행 여부에 관한 추적 조사가 필요할 것으로 사료되었다.

## 참 고 문 헌

1. 이효석. 우리나라에서 간염바이러스 감염실태 및 혈청학적 진단. 대한임상병리학회지 1995; 15(S):197-201.
2. Koopman W and Schrohenloher RE. Rheumatoid factor: Mechanism of production and biological significance. In: Teodorescu M, Froelich C, ed. Advanced immunoassays in rheumatology. 1st ed. Boca-Raton. CRC Press, 1994: 29-50.
3. Ota T and Kobayashi T. Rheumatoid factor: recent advances in measurement technique. Jap J Clin Pathol 1993;41(1):26-35.
4. Grober JSG and Froelich C. Clinical value of rheumatoid factor measurement. In: Teodorescu M, Froelich C, ed. Advanced immunoassays in rheumatology. 1st ed. Boca-Raton: CRC Press, 1994:61-76.
5. Egeland T and Munthe E. Rheumatoid factors. Clin Rheum Dis 1983;9:135-60.
6. 신보문, 조종래, 백인기, 박성섭. HBsAg 및 류마티드인자 공존예의 분석. 대한임상병리학회지 1996;16:710-14.

7. Yeh HM, Chiang W, Chen SF, Dai SM, Shin NH, Wu CS et al. Rheumatoid factor in hepatitis B virus antigen positive patients. *Kao Hsiung I Hsue Ko Hsue Tsa Chih* 1994;10:239-43.
8. Aho K, Palosuo T, Raunio P, Puska P, Aromaa A, Salonen T. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum* 1985;28:485-9.
9. Watanabe K, Ohkubo Y, Funahashi Y, Nishimaki T, Moritoh T, Kasukawa R et al. An investigation on rheumatoid factor of different immunoglobulin classes in hepatitis B virus carriers. *Clin Rheumatol* 1991;10:31-7.
10. Fayol V and Ville G. Evaluation of automated enzyme immunoassays for several markers for hepatitis A and B using the Abbott IMx analyser. *Eur J Clin Chem Biochem* 1991;29:67-70.
11. Ball J and Lawrence JS. The relationship of rheumatoid serum factor and rheumatoid arthritis. A 5-year follow up of a population sample. *Ann Rheum Dis* 1963;22:311-7.