

젊은 성인 만성B형간염 환자의 간조직학적 소견 - HBV 보유기간과의 연관성 -

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소, 병리학교실*
유 권 · 김태현 · 한운섭*

= Abstract =

The Hepatic Histologic Findings of Young Adult Patients with Chronic Hepatitis B - Association with the Duration of Infection -

Kwon Yoo · Tae Hun Kim · Woon Sup Han*

Departments of Internal Medicine and Pathology, Ewha Medical Research Institute,
Ewha Womans University College of Medicine*

Background/Aims : Chronic HBV infection is the main cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Korea. Hepatic fibrosis progresses as the duration of HBV infection prolongs therefore more advanced histologic findings are anticipated in patients with perinatally acquired HBV infection than in patients of the same age who acquired HBV otherwise. We are going to investigate the histologic findings of young adult patients with chronic hepatitis B with respect to maternal HBsAg status, duration of HBV possession and serum HBeAg status and ALT levels.

Methods : A total of 96 HBsAg positive young adult male patients who visited our hospital for liver biopsy were enrolled and their histologic findings were analysed according to the standard criteria. The medical records of the patients were reviewed and supplementary information were taken via telephone interviews.

Results : Hepatic inflammatory scores and fibrosis stages were increased as the serum ALT level increased. Histologic findings showed no significant differences according to the duration of HBV infection, serostatus of HBeAg, the number of HBsAg positive cells and maternal serum HBsAg status.

Conclusion : In young adult patients with chronic hepatitis B, the hepatic histologic findings were worsened as the serum ALT level increased and associated with neither the HBeAg status of the patient nor the maternal HBsAg status.

KEY WORDS : Chronic hepatitis B · Hepatitis B virus · Histology.

서 론

한국인에서 B형간염 바이러스(HBV)감염은 서구에 비

해 높은 유병율을 나타내며 우리나라의 만성간염, 간경변증, 간암발생의 주된 원인이 되고 있다. 만성간염의 활동성은 임상적으로 생화학적 간기능 검사와 바이러스 유전자 검사 등을 통하여 측정 할 수 있으나 이러한 검사

들이 실제 간내 염증, 섬유화 소견을 정확히 반영하지는 못하는 것으로 알려져 있다. HBsAg이 양성이면서 간기능이 정상인 무증상 HBV보유자의 간조직 소견을 분석한 여러 연구들에 따르면 많은 수에서 만성간염이 관찰되었고 간염의 활성도나 섬유화의 정도가 상당히 진행된 경우도 종종 관찰되었다¹⁻³⁾.

만성간염의 자연경과를 고려할 때 간내 섬유화의 진행은 만성간염의 유병기간에 따라 증가되는 것으로 알려져 있다. 우리나라에서 HBV의 초기 감염은 대부분 바이러스를 가지고 있는 모체로부터 출생시 수직 감염되는 것으로 알려져 있다. 출생시 감염된 환자는 소아기 때에 바이러스 증식에 대한 관용기를 지나 청, 장년기를 거치면서 활동성 혹은 비활동성 간염소견을 보이다가 50-60대에 이르러 간경변증, 간세포암으로 이행된다.

우리나라에서는 1980년대 초 HBV에 대한 백신이 도입 되어 혈청 HBsAg 양성율이 꾸준히 줄어들고 있으나⁴⁾⁵⁾ 아직까지 청장년층 만성간염 환자들의 주된 감염 경로는 수직 감염이다. 이론적으로 주산기 감염을 통해 HBV를 보유하게 된 환자들은 같은 연령대의 다른 경로를 통해 감염된 환자들에 비해 HBV 보유기간이 길기 때문에 만성간염의 활성도나 섬유화의 정도가 더욱 진행되어 있을 것으로 예상된다. 그러므로 주산기 감염에 의한 HBV 보유자와 다른 경로를 통해 감염된 같은 연령대 환자들의 간조직 검사를 분석하면 HBV 보유 기간에 따른 간조직 소견의 차이를 분석할 수 있을 것으로 예상된다.

저자 등은 본원에서 병사용 진단서를 받기 위해 내원하는 HBsAg 양성 소견의 젊은 성인 남성들을 대상으로 하여 HBsAg 보유기간과 주산기 감염 가능성을 문진을 통하여 확인하고 이에 따른 간 조직학적 소견을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 2000년 7월까지 이대 목동 병원에 HBsAg 양성으로 병사용 진단서를 위해 내원하여 간조직 검사를 시행받은 젊은 성인 남자 96명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

대상 환자의 입원 기록을 후향적으로 조사하여 환자의

연령, 과거력, 가족력, 간기능 검사 소견, 바이러스 간염 표지자 등을 기록하였다. 또한 환자 모친의 HBsAg유무나 환자가 처음 HBsAg 양성을 진단받은 시기 등에 대해 조사하였고 미비한 점은 전화 질문을 이용하였다. 환자의 연령은 간조직 검사를 받은 시기를 기준으로 하였다.

간조직 검사는 초음파 유도하에 Silverman needle을 이용하여 늑간접근법으로 시행하였다. 간조직은 10% formalin에 고정하고 paraffin으로 포매하였고 Hematoxylin-eosin, Reticulin, Masson's trichrome 등으로 염색하였다. 또한 조직내 HBsAg양성 유무를 관찰하기 위해 Victoria blue 염색을 시행하였는데 현미경 고배율하에서 세포 한두개가 산발적으로 양성반응을 보인 경우 +, 몇 개의 세포가 모여 집단적인 양성반응을 보인 경우 ++, 세포의 반 이상이 미만성으로 양성반응을 보인 경우 +++로 분류하였다. 간조직 소견은 1999년 대한 병리학회에서 제안한 만성 간염 분류법에 따라 재판독하여 간소엽내 활성도와 문맥역/문맥주변부 활성도, 섬유화 진행 정도도 나누어 분석하였다.

환자가 처음 HBsAg 양성을 진단받고 간조직 검사를 시행받기까지의 기간을 유형 기간으로 정의하고 네 군으로 나누었는데, 1군은 1년 미만, 2군은 1년 이상 5년 미만, 3군은 5년 이상 10년 미만, 4군은 10년 이상으로 나누었다. 간기능 수치는 ALT level을 1군은 40 IU/L 미만, 2군은 40 IU/L 이상 100 IU/L 미만, 3군은 100 IU/L 이상으로 나누어 분류하였다.

3. 통 계

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS 10.0 package를 이용하여 수행하였고 p-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특징

대상 환자는 모두 남자로 96명이었고 연령분포는 19세에서 22세로 평균 연령은 20 ± 1 세였다. ALT 수치의 평균은 112.2 ± 137.3 IU/L 이었고 40 IU/L 미만의 정상 수치를 가진 환자가 31명, 40 IU/L 이상 100 IU/L 미만인 환자가 35명, 100 IU/L 이상인 환자가 30명이었다.

대상 환자는 모두 HBsAg 양성하였고 HBeAg 유무가

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Parameters		Number(%)
Serum ALT level (IU/L)		
Group 1	<40	31/96 (32.4%)
Group 2	40 ≤ <100	35/96 (36.4%)
Group 3	≥ 100	30/96 (31.2%)
Disease duration (year)		
Group 1	<1	26/94 (27.7%)
Group 2	1 ≤ <5	39/94 (41.5%)
Group 3	5 ≤ <10	20/94 (21.2%)
Group 4	≥ 10	9/94 (9.6%)
HBeAg status		
Positive		69/88 (78.4%)
Negative		19/88 (21.6%)
Maternal HBsAg status		
Positive		29/62 (46.8%)
Negative		33/62 (53.2%)

확인된 환자는 88명이었는데 HBeAg 음성군이 19명 (21.6%), 양성군이 69명(78.4%)이었다. 유병 기간이 조사된 94명 중 1년 미만인 1군이 26명(27.7%), 1년이상 5년 미만인 2군이 39명(41.5%), 5년 이상 10년 미만인 3군이 20명(21.2%), 10년 이상인 4군이 9명(9.6%)이었다. 후향적 입원 기록 분석과 전화 질문을 이용한 환자 모친의 HBsAg 양성 유무는 조사된 모친 62명중 HBsAg 양성인 33명(53.2%), 양성인 29명(46.8%)이었다(Table 1).

2. 간의 조직학적 소견

환자의 간 조직 검사는 모두 대한 소화기 병리학회에서 새롭게 제시한 병리 기준(13)에 따라 재분류를 하였다. 문맥역/문맥주변부 활성도는 0군이 23명(23.9%), 1군이 33명(34.4%), 2군이 20명(20.8%), 3군이 18명(18.8%), 4군이 2명(2.1%)이었고, 간소엽내 활성도는 0군이 23명(23.9%), 1군이 33명(34.4%), 2군이 26명(27.1%), 3군이 13명(13.5%), 4군이 1명(1%)이었다. 섬유화 진행 정도는 0군이 24명(25.0%), 1군이 30명(31.3%), 2군이 20명(20.8%), 3군이 18명(18.8%), 4군이 4명(4.2%)이었다.

혈청 ALT 수치 정도와 환자 간 조직 검사 소견과의 연관관계에서 문맥역/문맥주변부 활성도, 간소엽내 활성도, 섬유화 진행 정도 모두 통계학적으로 유의하게 연관 있는 것으로 관찰되었고, ALT 수치가 높을수록 각각의 만성 간염 진행 정도가 심해지는 것을 관찰 할 수 있었다 (Fig. 1).

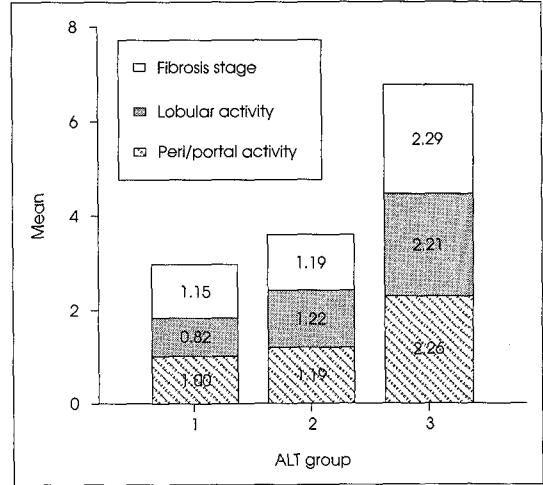


Fig. 1. Relationship between serum ALT level and periportal activity, lobular activity, fibrotic stage in liver biopsy. Serum ALT levels were significantly associated with the histologic findings ($p < 0.05$).

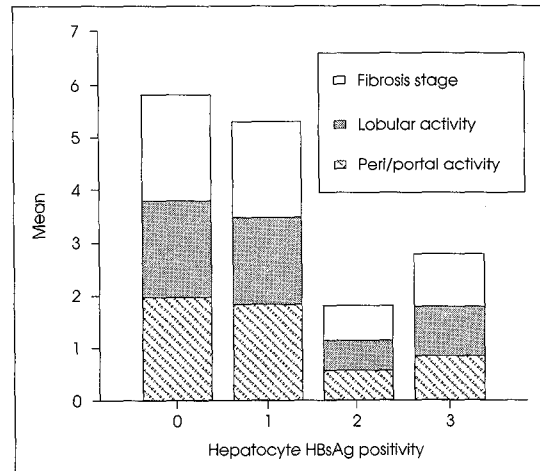


Fig. 2. Relationship between liver tissue HBs Ag positivity in Victoria blue stain and periportal activity, lobular activity, fibrotic stage in liver biopsy. The number of HBsAg positive cells were not associated with the histologic findings ($p > 0.05$).

Victoria blue 염색을 시행한 환자는 86명이었고 HBeAg 양성 세포의 염색 정도와 간 조직 소견을 보았을 때 염색 세포 수와 만성 간염의 진행 정도와는 통계학적인 연관관계를 보이지 않았다(Fig. 2).

혈청 HBeAg이 확인된 환자는 88명이었고 HBeAg 양성유무와 간 조직검사 소견과는 상관 관계가 없었다(Fig. 3) 환자가 처음 HBsAg 양성을 진단 받고 간 조직 검사를 시행할 때까지의 기간을 조사하여 간 조직 검사와의

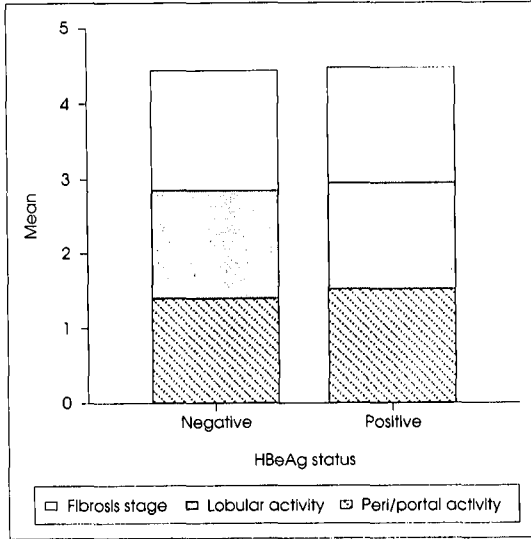


Fig. 3. Relationship between serum HBe Ag and periportal activity, lobular activity, fibrotic stage in liver biopsy. Hepatic histologic findings were not different between the patients with HBeAg positive and negative.

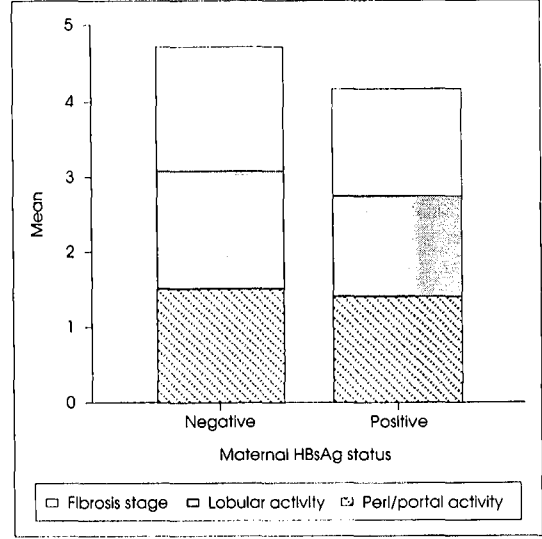


Fig. 5. Relationship between maternal serum HBsAg status and periportal activity, lobular activity, fibrotic stage in patient's liver biopsy. Histologic findings were not different according to the maternal serostatus of HBsAg.

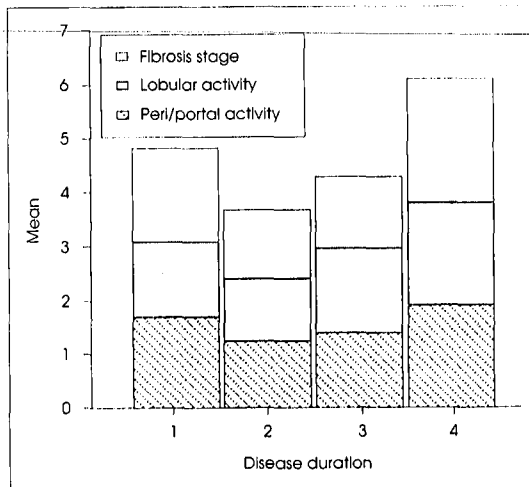


Fig. 4. Relationship between disease duration and periportal activity, lobular activity, fibrotic stage in liver biopsy. Histologic findings were not associated with the duration of the disease.

상관관계를 관찰하였고 환자 모친의 HBsAg 양성 유무와도 비교 관찰하였다. 유병 기간이 조사된 환자는 94명이었고 모친의 HBsAg 양성유무와 조사된 경우는 62명이었는데 이들 모두 간 조직 검사 소견과는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 4, 5).

환자 대상의 혈청 ALT 수치가 다양한 분포를 보였기

때문에 ALT 수치가 통계학적 결과에 미치는 영향을 배제하고자 ALT 수치가 정상인 무증상 보균자 32명을 대상으로 다시 유병 기간과 간 조직 검사와의 상관관계, HBsAg 양성인 모친을 둔 환자의 간 조직검사 소견과의 상관관계를 조사하였는데 통계학적 상관 관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

우리나라의 HBsAg 양성율은 서구에 비해 높은 편이며 보고에 따라 차이가 있기는 하지만 일반인에서 5~10% 정도이다⁶⁻⁹). 자가 증상이 없는 만성 HBsAg 양성 환자의 경우 정기적인 간기능 수치나 간염 표지자들을 검사하며 외래에서 추적 관찰하지만 환자의 현재 간 상태를 파악하고 병의 경과를 짐작하기 위해서는 간 조직 검사가 추천된다.

실제 만성 간염 환자에서 간 조직 검사들이 많이 시행되어 지면서 간염 표지자들이나 간 기능 검사 수치들과 간 조직 검사와의 상관 관계에 대한 연구들이 많이 이루어져왔다¹⁰⁻¹²). 본 논문에서는 환자들의 간 조직 검사들을 대한 소화기 병리학회의 진단기준¹³)에 맞추어 분석하였는데 분맥여/분맥주변부 활성도, 간소엽내 활성도, 섬유화 진행 정도가 모두 다양하게 관찰되었다. 진행된 섬유

화 소견을 보이는 경우도 상당히 관찰되어 섬유화 진행 3, 4군이 각각 18.8%, 4.2%였다. 만성 B형 간염환자에서 간경변증의 발생에 영향을 미치는 예후인자들로 고령, 급성악화의 반복, 간부전의 발생, HBeAg의 재출현, 가교상피사의 존재, HBV-DNA의 존재 등이 보고되었는데¹⁴⁾¹⁵⁾, 본 논문에서 조직학적 소견이 다양하게 보인 것은 이런 인자들이 영향을 미쳤기 때문으로 생각된다.

본 논문에서 간 조직 검사의 활성도와 섬유화 진행 정도는 ALT 수치가 높을수록 더 심해지는 소견을 보였고 HBeAg 유무와는 연관관계가 없는 것으로 나타났는데 이는 이전의 논문 결과들과 같았다¹⁻³⁾¹⁶⁾. 또한 본 논문에서는 Victoria blue 염색을 이용하여 조직내 HBsAg 양성 세포를 관찰하였는데 염색된 간세포의 수와 조직 검사상의 활성도나 섬유화 진행정도는 연관관계를 보이지 않았다. 이는 이전에 immunoperoxidase 염색을 이용하여 간조직내 HBsAg 양성 세포를 관찰한 논문의 결과와도 일치한다¹⁰⁾. 만성간염환자에서 생화학적 간기능 검사의 악화(ALT 상승)는 간세포 표면에 노출된 HBV항원에 대한 면역반응으로 간세포가 파괴 되면서 간세포내 AST, ALT가 혈중으로 유출되어 나타나는 현상으로 바이러스의 증식 정도 보다는 바이러스 항원에 대한 인체의 면역반응이 어떻게 일어나는지에 따라 결정된다¹⁷⁾. 만성간염의 자연경과 중 면역 관용기에는 바이러스 증식이 활발하지만 혈중 ALT 상승은 경미하게 나타남은 잘 알려진 사실로서¹⁸⁾ 본 연구에 포함된 환자들 중에도 이 시기에 속하는 환자들이 상당수 포함되었을 것으로 생각되며 이는 HBeAg 유무에 따른 조직학적 소견차이가 나타나지 않은 원인 일 수도 있겠다(Fig. 3).

B형 간염균에 노출된 이후 만성 간염으로의 이행 여부에는 많은 인자들이 작용하고 바이러스의 상태와 숙주의 상태에 따라 많은 차이를 보이는데 여기에 관여하는 대표적인 인자에 감염 당시 환자의 연령이 있다. 성인의 경우 6%에서 만성 간염으로 이행하지만 1~5세 사이의 아이들은 25~50%, 신생아에서는 90%가 만성 간염으로 이행한다. 따라서 주산기 감염은 만성 간염에서 중요한 역할을 하게 되는데 특히 산모가 HBeAg 양성이면 신생아의 70~90%가, HBeAg음성이고 HBsAg만 양성이면 10~40%의 신생아가 감염된다¹⁹⁾²⁰⁾. 이렇게 초기 감염 연령에 따라 만성화율의 차이가 있는 것은 HBV가 간세포를 손상시키는 기전과 관련이 있다고 언급되어지고 있다. HBV의 간세포 손상 기전에 대해서는 아직까지 정확하게 밝

혀지고 있지는 않으나 바이러스가 직접적으로 간세포를 손상시키기 보다 숙주의 면역체계를 통한 간접적 손상을 유도한다고 알려져 있다²¹⁾. 여기에는 비특이적 면역반응과 특이적 면역반응 즉, 세포성과 체액성 면역 반응이 모두 관여하는데 특히 신생아 시기에는 비특이적 면역반응인 자연살해세포(natural killer cell, NK세포)의 기능이 떨어져 있고 태아때 받은 anti-HBc IgG와 HBeAg은 HBcAg에 대한 세포성 면역반응마저 둔화시켜 HBV에 대한 저항력이 떨어져 만성 감염이 잘 발생한다는 것이다²²⁾²³⁾.

본 논문은 같은 연령대의 성인 남자를 대상으로 함으로써 연령이나 성별에 따른 환자군 사이의 차이를 최소화 하면서 감염기간에 따른 간 조직 검사의 차이를 보고자 하였다. 감염기간은 환자가 매년 간기능 검사를 시행받은 것은 아니어서 정확하게는 알 수 없었고 환자가 처음 간염이라고 병원에서 진단 받은 시기로부터 간 조직 검사를 시행한 시기까지의 기간을 측정하였다. 또한 환자 어머니의 HBsAg 유무를 조사하여 수직 감염 유무와 간 조직 검사의 연관 관계를 보고자 하였는데 두 조사 모두 연관 관계는 관찰되지 않았다.

이러한 결과는 HBV감염기간에 따른 간조직학적 소견 특히 섬유화 정도의 차이가 나타나기 위해서는 유행기간의 상당한 차이가 있어야 나타나는 것으로 해석된다. 즉, 20세 이전에 주산기 감염과 비주산기 감염을 통해 HBV 보유자가 된 경우 보유기간의 차이가 크지 않고 대부분 면역관용기에 감염이 이루어져 조직학적 소견의 뚜렷한 차이가 보이지 않은 것으로 생각된다¹⁸⁾. 좀 더 고령 환자들에서 주산기와 비주산기 감염을 비교한다면 섬유화 진행정도의 차이가 나타날 것으로 예상된다. 실제 연령대 별 간조직 검사를 보면 연령이 높을수록 간조직검사의 활성도나 섬유화 진행 정도가 심해지는 것을 관찰할 수 있는데¹⁶⁾ 이는 감염당시의 연령뿐만 아니라 바이러스 감염 후 경과된 시간에도 영향을 받으리라 생각된다.

이상의 연구 결과 젊은 성인 남성 B형간염환자에서의 간조직내 염증소견은 혈액내 ALT 수치상승과 연관성이 있으며 환자의 HBeAg상태와 어머니의 HBsAg상태에 따른 차이는 보이지 않았다.

요 약

목 적 :

한국인에서 B형간염바이러스(HBV) 감염은 만성간염

간경변증, 간암발생의 주된 원인이 되고 있다. 만성간염의 자연경과를 고려할 때 간내 섬유화의 진행은 만성간염의 유병기간에 따라 증가 되는 것으로 알려져 있으나 주산기 감염과 비주산기 감염에 다른 조직소견의 차이는 알려지지 않았다. 저자 등은 본원에서 병사용 진단서를 받기 위해 내원하는 HBsAg 양성의 젊은 성인 남자들을 대상으로 하여 HBsAg 보유기간과 주산기 감염 가능성을 문진을 통하여 확인하고 이에 따른 간 조직학적 소견을 분석하였다.

대상 및 방법 :

1995년 1월부터 2000년 7월까지 이대 목동 병원에 HBsAg 양성으로 병사용 진단서를 위해 내원하여 간조직검사를 시행받은 젊은 성인 남자 96명을 대상으로 하였다. 대상환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 바이러스 혈청학적 검사와 각기능 검사를 확인하였고, 환자의 유병기간과 환자 모친의 HBV 감염여부는 의무기록 분석과 함께 전화질문을 통하여 확인하였다. 간조직 생검은 대한병리학회의 만성간염 분류법에 따라 분석하였다.

결 과 :

혈청 ALT수치가 높을수록 만성간염의 조직학적 지표들이 높게 나타났다.

Victoria blue 염색으로 확인한 HBsAg 양성 간세포수와 만성 간염의 진행 정도와는 연관관계를 보이지 않았다. 혈청 HBeAg 양성유무와 간 조직검사 소견과는 상관관계가 없었다. HBV유병기간을 확인할 수 있었던 94명의 환자와 모친의 HBsAg 양성 유무 확인이 가능하였던 62명의 환자에서 유병기간과 모친의 HBsAg 양성 유무에 따른 조직학적 소견의 차이는 나타나지 않았다.

결 론 :

젊은 성인 남성 B형간염환자에서의 간조직내 염증소견은 혈액내 ALT 수치와 연관성이 있으며 환자의 HBeAg 상태와 어머니의 HBsAg상태에 따른 차이는 보이지 않았다.

중심 단어 : 만성B형간염 · B형간염 바이러스 · 간조직검사.

References

1) 서승봉 · 최정호 · 조경준 · 박병익 · 조민구 · 원남희 : 만성 무증상 B형 간염 표면 원 보유자에 있어서 조직학적 연구. 대한소화기병학회지 1985 ; 17 : 137-142

2) 전재윤 · 강진경 · 최홍재 · 이광길 : 만성 HBs Ag carrier에 있어서 복강경 검사하 간침생검소견에 관한 연구. 대한내과학회잡지 1987 ; 32 : 348-354

3) Chon CY, Han KH, Lee KS, Moon YM, Kang JK, Park IS, et al : Peritoneoscopic liver biopsy findings in asymptomatic chronic HBsAg carriers with normal liver function tests and no hepatomegaly. Yonsei Med J 1996 ; 37 : 295-301

4) Lee HS, Kim CY : Seroepidemiology of HBV and HCV in Korea : the decreasing prevalence rate of HBV infection after launching HB vaccination program. In the pathology Communications 1996 ; 5 : 53-61

5) Poland GA, Jacobson RM : Clinical practice : prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2832-2838

6) 유 건 · 김정룡 : 한국 성인에 있어서의 간염 B 표면항원 보유양상에 관한 역학적 추구검사. 대한내과학회지 1980 ; 23 : 649-657

7) 홍원선 · 김정룡 : 서울지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청 역학적 조사. 대한내과학회지 1982 ; 25 : 19-26

8) 지혜원 · 김세종 : B형 간염 바이러스 표면 항원 및 항체의 양성률에 관한 추적조사. 대한소화기학회지 1988 ; 20 : 330-338

9) 이효석 : 우리나라에서 간염 바이러스 감염 실태 및 혈청학적 진단. 대한임상병리학회지 1995 ; 15 : S197-S212

10) 김경희 · 김형중 · 전재윤 · 강진경 · 최홍재 : B형 만성간질환에 있어서 viral replication marker와 병리 조직학적 소견과의 비교 관찰. 대한내과학회잡지 1985 ; 28 : 761-769

11) 백용한 · 전재윤 · 박영년 · 한광협 · 문영명 · 박찬일 : 병사용 진단서 발급을 위해 복강경검사하에서 간조직검사를 시행한 젊은 성인 남자의 간침생검 소견. 대한소화기학회지 2000 ; 36 : 224-234

12) Burrell CJ, Gowans EJ, Rowland R, Hall P, Jilbert AR, Marmion BP : Correlation between liver histology and markers of hepatitis B virus replication in infected patients. Hepatology 1984 ; 4 : 20-24

13) 박영년 · 김호근 · 전재윤 : 만성간염의 등급체계. 대한병리학회지 1999 ; 33 : 337-346

14) Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ : The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis : a prospective study. Hepatology 1988 ; 8 : 493-496

15) Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al : Natural history and prognosis factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991 ; 32 : 294-298

- 16) 박병규 · 박영년 · 한광협 : 만성 간염의 새로운 등
급체계에 따른 만성 B형 간염의 장기간 추적결과.
대한간학회지 2000 ; 6 : 287-300
- 17) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH : *Management of
hepatitis B : 2000--summary of a workshop. Gastroen-
terology* 2001 ; 120 : 1828-1853
- 18) Ganem D, Prince AM : *Hepatitis B virus infection--
natural history and clinical consequences. N Engl J Med*
2004 ; 350 : 1118-1129
- 19) McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL,
Bender TR, Francis DP, et al : *Acute hepatitis B virus
infection : relation of ages to the cliical experiment of
disease and subsequent development of the carrier state.*
J Infect Dis 1985 ; 151 : 599-603
- 20) Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AL, Whittle
HC, et al : *The influence of age on the development of
hepatitis B carrier state. Lancet* 1993 ; 337 : 197-201
- 21) Wright TL, Terrault NA, Ganem D : *Hepatitis B virus,*
*In : Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. eds. Clinical
Virology. Churchill Living-stone, 1997 : 633-681*
- 22) Lubens RG, Gard SE, Soderberg-Warner M, Steihm
ER : *Lectin-dependent T-lymphocyte and natural killer
cytotoxicdeficiencies in human newborns. Cell Immunol*
1982 ; 74 : 40-53
- 23) 이영석 : B형 간염바이러스에 의한 면역반응 및 간
세포의 손상기전. 대한간학회지 1997 ; 3 : 185-192