

급만성 간질환에서 간염바이러스의 혈청학적 표식자에 관한 연구

이화여자대학교의과대학 내과학교실
문일환 · 이갑호 · 박이갑

= ABSTRACT =

Viral Serologic Markers in Patients with Acute and Chronic Liver Diseases

Il Hwan Moon, M.D., Gap Ho Lee, M.D. and Lee Gap Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Viral serologic markers for hepatitis B virus infection are known as HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg and anti-HBe, and also recently IgM class antibodies are measurable for both hepatitis A and B. Five serologic markers for hepatitis B virus infection were measured routinely in patients with acute and chronic liver diseases and IgM class antibodies were evaluated in patients with acute viral hepatitis.

The results were as follows:

- 1) Men are more frequently affected than women in chronic liver diseases and as the disease progressed to chronic diseases, the mean ages of patients increased.
- 2) Positivities of HBsAg were 79.7% in acute viral hepatitis, 88.9% in chronic hepatitis, 47.2% in cirrhosis and 72.0% in primary liver cancer respectively.
- 3) In forty cases of acute viral hepatitis, IgM anti-HBc was positive in two HBsAg negative cases and negative in three HBsAg positive cases.
- 4) Anti-HBc was positive in majority of various liver diseases and appeared usually with HBsAg or anti-HBs, but singly positive in minority of patients.
- 5) Positivities of HBeAg in HBsAg positive liver diseases were 68.1% in acute viral hepatitis, 75.0% in chronic hepatitis, 41.2% in cirrhosis and 61.1% in primary liver cancer respectively.

서 론

간질환의 원인이 되는 바이러스는 알려진 바와 같이

A형, B형 그리고 Non-A, Non-B 및 Epstein-Barr 바이러스, Cytomegalovirus 등을 포함, 20여가지가 되겠으나 그중 특히 B형의 경우 만성화되어 간경변증 및 원발성간암까지 진행된다¹⁾. 특히 우리나라는

Table 1. Age and sex distribution in liver diseases

Age	AVH		CH		LC		PLC	
	M	F	M	F	M	F	M	F
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 20	8(24)	4(15)	1(5)	0	0	0	0	0
21 - 30	18(55)	16(61)	7(36)	2(25)	2(8)	0	0	0
31 - 40	5(15)	5(19)	7(36)	4(50)	6(23)	0	2(9)	1(25)
41 - 50	2(6)	0	3(16)	2(25)	5(19)	4(40)	4(19)	0
51 - 60	0	1(3)	1(5)	0	11(42)	3(30)	8(38)	3(75)
< 61	0	0	0	0	2(8)	3(30)	7(33)	0
Total	33	26	19	8	26	10	21	4

AVH : Acute viral hepatitis
 CH : Chronic hepatitis
 LC : Cirrhosis of the liver
 PLC : Primary liver cancer

B형간염의 호발지역으로 만성보균자가 많고 따라서 대부분의 만성간질환이 원인이 B형간염 바이러스에 의한 것은 주지의 사실이다²³⁾.

따라서 급만성간질환에서 혈청학적 표식자의 동태를 살피는 것은 역학적, 병태생리적 또한 임상적으로 매우 중요하다 할 것이다. 간염바이러스표식자들은 예민도가 낮았던 초기의 검사법에서 최근에 방사면역측정법, 효소면역측정법, 및 단일클론성측정법에 이르기까지 발전되어 왔다. 현재 통상적으로 쓰이는 B형표식자들은 HBsAg, anti-HBs, antiHBc, HBeAg 및 anti-HBe가 있으며⁴⁾ A형간염에 있어서 IgM anti-HAV⁵⁾, 그리고 최근에 개발되어 급성B형바이러스감염의 여부를 반영하는 IgM anti-HBc⁶⁾까지 알려져 있다.

급만성간질환에서 상기 표식자들을 측정하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1983년 6월부터 1984년 8월까지 이화대학병원에 입원, 임상상 및 제반검사와 복강경 및 간침생검에 의해 확진된 급성간염 59예, 만성간염 27예, 간경변증 36예 및 원발성간염 25예를 대상으로 하였으며 급성간염증 40예에서 HBsAg, IgM anti-HAV, 및 IgM anti-HBc를 동시 측정할 수 있었다. 혈청은 입원 초기에 채혈하여 -20℃에 보관하였으며 Abbott사이 방사면역측정법으로 HBsAg은 Ausria-II, anti-HBs는 Ausab, anti-HBc는 Corab, HBeAg과 anti-HBe는 Abbott HBe 그리고 IgM anti-HAV는 HAVAB

-M에 의하여 측정하였으며 IgM anti-HBc는 역시 Abbott사의 Corzyme-M Kit를 사용하여 효소면역측정법에 의하여 측정하였다.

결 과

1) 연령 및 성별분포 (표 1).

질환에 따라 연령분포에 차이를 보여 급성간염은 20대에 호발하고 만성으로 진행됨에 따라 호발연령이 증

Table 2. Positivity of HBsAg in liver diseases

	Total n	Positive n (%)	Negative n (%)
AVH	59	47(79.7)	12 (20.3)
CH	27	24(88.9)	3 (11.1)
LC	36	17(47.2)	19(52.8)
PLC	25	18(72.0)	7 (28.0)

Table 3. Viral serologic markers in AVH

HBsAg	IgM Anti-HBc	IgM Anti-HAV	n(%)
+	+	-	30(75.0)
-	+	-	2(5.0)
+	-	-	3(7.5)
-	-	-	1(2.5)
-	-	+	4(10.0)
			40(100)

가되어 원발성간암에서 가장 높았으며 성별분포는 만성간질환에서 남자에서 훨씬 높은 빈도를 보였다.

2) 각종간질환에서 HBsAg 양성율(표 2) 급성간염, 만성간염, 간경변증 및 원발성간암에서 양성율은 각각 47/59(79.7%), 24/27(88.9%), 17/36(47.2%), 18/25(72.0%)로써 만성간염에서 가장 높았고 간경변증에서 가장 낮았다.

3) 급성간염에서 A형 및 B형표식자(표 3)

HBsAg, IgM anti-HAV, 그리고 IgM anti-HBc가 동시 측정가능하였던 40예에서는 대부분(75.0%)이 HBsAg양성이면서 IgM anti-HBc 양성인 B형간염이었으나 HBsAg 음성이나 IgM anti-HBc 양성으로 B형이 확인된 예가 2예(5.0%)였으며 반대로 HBsAg양성이면서 급성간염의 경과를 취하였으나 IgM anti-HBc음성으로 Non-B 간염(HBsAg 보유상태의 중부간염)으로 확인된 예가 3예(7.5%)였다.

A형간염(IgM anti-HAV(+))은 4예(10.0%)였다.

4) 각종 간질환에서 HBsAg, anti-HBs, 그리고 anti-HBc의 동태(표 4)

anti-HBc는 각종 간질환의 대부분에서 양성이었는데 HBsAg 이나 anti-HBs와 동시검출되었으나 드

물게 anti-HBc 단독양성이었다(3.7~12.0%). HBsAg와 anti-HBs가 동시검출된예도 2.8~11.1%로 드물게 관찰되었으며 anti-HBs 양성인 경우는 간경변증에서 41.7%로 가장 높았다.

5) HBsAg 양성질환에서 HBeAg과 anti-HBe의 동태(표 5)

HBeAg 양성율은 만성간염에서 75.0%로 가장 높았고 간경변증에서 41.2%로 가장 낮았으며 anti-HBe 역시 간경변증에서 58.8%로 가장 높았다.

6) 각종간질환에서 B형간염표식자의 발현양상(표 6) 급성 및 만성간염에서는 HBsAg과 HBeAg이 동시 양성인 경우가 대부분이었으며(54.2%, 66.7%) 원발성간암은 42.3%였고 간경변증에서 19.5%로 가장 낮았다. 대체로 진행된 간질환일수록 HBsAg양성일 경우 anti-HBe가 양성이었으며 HBsAg음성일 경우 B형간염바이러스에 대한 과거력(anti-HBc 단독 또는 anti-HBs와의 동시검출)을 보였다.

고 찰

각종간질환에서의 성별분포를 보면 급성간염에서 만성간질환으로 이행할수록 호발연령이 증가되는데 즉 급성간염의 대부분이 10대, 20대에서 발생함에 반하여 원

Table 4. Distribution pattern of HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc in liver diseases

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	AVH n (%)	CH n (%)	LC n (%)	PLC n (%)
+	-	+	44 (74.6)	21 (77.8)	16 (44.4)	18 (72.0)
+	+	+	3 (5.1)	3 (11.1)	1 (2.8)	0
-	-	+	0	1 (3.7)	3 (8.3)	3 (12.0)
-	+	+	55 (8.5)	1 (3.7)	15 (41.7)	3 (12.0)
-	-	-	7 (11.9)	1 (3.7)	1 (2.8)	1 (4.0)
			59 (100)	27 (100)	36 (100)	25 (100)

Table 5. Distribution pattern of HBeAg and Anti-HBe in HBsAg positive liver diseases

HBeAg	Anti-HBe	AVH n (%)	CH n (%)	LC n (%)	PLC n (%)
+	-	32 (68.1)	18 (75.0)	7 (41.2)	11 (61.1)
-	+	11 (23.4)	5 (20.8)	10 (58.8)	6 (33.3)
-	-	4 (8.5)	1 (4.2)	0	1 (5.6)
		47 (100)	24 (100)	17 (100)	18 (100)

Table 6. Distribution pattern of HB viral markers in liver diseases

HBsAg	Anti - HBs	Anti - HBc	HBeAg	Anti - HBe	AVH n (%)	CH n (%)	LC n (%)	PLC n (%)
+	-	+	+	-	30 (50.8)	16 (59.3)	6 (16.7)	11 (42.3)
+	-	+	-	+	10 (16.9)	5 (18.5)	10 (27.8)	6 (23.1)
+	-	+	-	-	4 (6.8)	0	0	1 (3.8)
+	+	+	+	-	2 (3.4)	2 (7.4)	1 (2.8)	0
+	+	+	-	+	1 (1.7)	0	0	0
+	+	+	-	-	0	1 (33.7)	0	0
-	-	+	-	-	0	1 (3.7)	3 (8.3)	3 (11.5)
-	+	+	-	+	5 (8.5)	1 (3.7)	6 (16.7)	1 (3.8)
-	+	+	-	-	0	0	9 (25.0)	2 (7.7)
-	-	-	-	-	7 (11.9)	1 (3.7)	1 (2.8)	1 (3.8)
					59 (100)	27 (100)	36 (100)	25 (100)

발성간염은 50대이상에서 호발함을 알 수 있었다. 또한 성별분포는 급성간염을 제외하고는 남자에서 여자에 비해 훨씬 빈도가 높았는데 이것은 사회적인 활동에 의한 빈번한 접촉, 알콜, 약물등의 복합적인 환경요소가 관련됨을 시사하는 소견이라고 생각된다.

HBsAg 음성이었던 급성간염 12예중 9에서 IgM anti-HAV가 양성으로 A형간염임이 확인되었는데 이중 7예가 10대였던 점은 한국인 정상성인의 대부분이 anti-HAV 양성이라는 점⁷⁾이나 A형간염이 소아에 많은 점⁸⁾을 감안할 때 예측할 수 있는 소견이었다. 따라서 한국인 성인에 있어서 급성간염의 대부분은 B형이며 20대에서 호발하며 연령이 증가할수록 B형간염바이러스의 과거력이 있기 때문에⁷⁾ 30대 이상의 중년에서는 급성간염은 드물다는 것을 알 수 있었다. 우리나라의 B형간염바이러스보유자는 10% 안팎이며⁹⁾ 대부분의 급만성간질환이 B형간염바이러스에 의함³⁾은 주지의 사실인바 본 연구에서도 급성간염의 79.7%, 만성간염의 88.9%, 간경변증의 47.2%, 그리고 원발성간암의 72.0%에서 HBsAg이 양성임을 보였다. 진행된 만성간질환에서도 HBsAg 양성율은 떨어지나 기타표식자의 동태를 보면 대부분이 B형간염바이러스에 대한 과거력이 있는 경우가 많아서 B형간염바이러스가 그 유발인자가 될 수 있음을 알 수 있었고 약물이나 기타 B형간염바이러스이외의 원인을 생각할 수 있는 경우는 매우 적은 것으로 생각된다. 최근 알려진 IgM anti-HBc는 진정한 급성 B형간염을 반영하는 것으로 알려져 임상적으로 급성 B형간염의 소견을 보일때 B형간

염보유상태에서 중복간염과의 감별에 도움을 주는 것으로 알려져 있으나 경우에 따라 수년간 지속되기도 하는데 만성시에는 그 역가가 낮다고 알려져 있다⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾.

HBsAg, IgM anti-HAV, 그리고 IgM anti-HBc를 동시에 측정할 수 있었던 40예의 급성간염의 경우를 보면 HBsAg 양성인 경우 IgM anti-HBc가 대부분 고역가로 양성이었으나 드물게 (3예) IgM anti-HBc가 음성으로 Non-B간염이었고 반대로 HBsAg 음성이었던 2예에서 IgM anti-HBc가 양성이어서 급성 B형간염임을 확인 할 수 있었다. 따라서 IgM anti-HBc는 진정한 급성 B형바이러스간염을 반영하므로 HBsAg 만성보유상태에서의 중복간염과 급성 B형간염과의 감별, 비전형적인 급성 B형간염, 그리고 중년기에서의 급성 B형간염등의 진단에 있어 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나 HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HAV를 동시 측정하였을때 급성간염의 전체 A, B, Non-A, Non-B의 분포에 큰 영향을 주지 않아 B형이 80%, A형이 10%, 나머지가 약 10%정도로서 우리나라 성인의 급성간염은 대부분이 B형이고 일부가 A형 그리고 나머지가 기타 agents (Non-A, Non B, delta, E-바이러스, Cytomegalovirus, etc)에 의한 것으로 생각되며 각각의 Agents에 대한 혈청학적검사를 시행하여야만 확진이 될 것이나 임상적으로 중요하지 않다고 할 것이다.

HBsAg은 급성 B형간염시 제일 먼저 검출되는 데 회복기말기에 나타나서 1~13주 이내에 소실되나 지속

적으로 검출되면 만성보유상태가 된다¹²⁾. anti-HBs는 B형간염바이러스에의 면역성을 시사하는데 대개 HBsAg이 소실된 후 수주일 후에 발현하며 이 경우 anti-HBs가 나타나기 전까지의 소위 “Window period”에서는 anti-HBc가 유일한 지표가 되겠는데¹³⁾ 본 연구에서는 추적검사시 이 시기에 경우에 따라 IgM anti-HBc가 양성 (동시에 anti-HBc 양성) 이거나 IgM anti-HBc가 조기에 음전되어 (대개 급성 B형간염증상후 2~3개월후) anti-HBc만이 양성이었던 경우를 관찰할 수 있었다. 따라서 처음부터 급성 B형간염을 확인하지 않고 시간이 경과한 후에는 B형간염 표식자들의 동태가 다양하여 진단에 도움을 주지 않음을 알 수 있으며 단지 과거력을 나타낼 뿐이다. anti-HBc는 방어항체로서의 기능은 없으며 HBsAg 발현 후 수주후부터 나타나 수년이상 지속할 수 있다¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾.

따라서 anti-HBc는 일단 B형간염바이러스에 노출되면 전예에서 지속적으로 나타나므로 급, 만성에 감별에 도움을 주지 않으며 HBsAg이나 anti-HBs와 동시 검출되거나 단독으로 검출된다³⁾⁴⁾¹²⁾¹⁴⁾.

본 연구에서도 HBsAg이나 anti-HBs가 양성인 경우 전예에서 anti-HBc가 양성이었으며 단독양성인 경우는 만성간질환에서 3.7~12.0%였으나 급성간염시에는 없었다.

이것은 급성 B형간염시 전형적인 임상증세를 가진 환자의 입원초기의 채혈에 의한 결과이기 때문이며 대개 시기에 따라 “Core window” 시기를 거치는 것을 추적검사시 관찰할 수 있었다. HBsAg과 anti-HBs가 동시 검출된 예는 각종질환에서 2.8~11.1%였는데 이것은 그 Subtype이 다르던가¹⁵⁾¹⁶⁾ anti-HBs가 비특이적인 위양성이거나 한 것으로 설명된다.

HBeAg은 HBsAg 양성시에만 나타나며 대체로 HBsAg 발현 직후 검출되기 시작하여 HBsAg이 소실되기 수주전에 소실되어 anti-HBe로 전환되는 것이 보통이나⁴⁾ 매우 변화가 많아 건강보유자에서처럼 장기간 지속되기도하여 현재로는 예후를 나타내는 지표는 되지 못하여¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ 시간경과에 따라 anti-HBe로 전환될 것으로 생각되며 HBeAg을 단지 HBsAg과 같이 나타낸다는 점 이외에 의미를 두지 않기도 한다¹⁷⁾. 본 연구에서도 바이러스증식이 많은 급성 및 만성간염에서 HBeAg 양성율이 높고 (68.1%, 75.0%) 진행된 질환에 낮았던 것 (41.2%, 61.1%)을 알 수 있었다. 그러나 HBeAg 양성인 혈액은 바이러스증식과 감염력을 의미하며²⁰⁾ 특히 HBeAg 양성인 산모에서 태아에게로의 주산기감염율이 높다는 점에서 이들의 신생아에게 예방접종을 실시할 것이 강력히 권고되고 있다²¹⁾.

5 가지 B형간염표식자의 조합은 수학적으로 32개의

조합을 생각할 수 있는데 HBeAg은 HBsAg 양성시에만 나타나며 이론상으로 항원과 항체가 동시 검출될 수 없으므로 HBsAg과 anti-HBs, HBeAg과 anti-HBe가 동시에 나타날 수 없다는 점, 또한 HBsAg이나, anti-HBs 또는 anti-HBe 양성시 anti-HBc가 대부분 양성이라는 점 등을 감안하면 약 10 가지내외의 조합이 생기는데 본 연구에서는 HBsAg과 anti-HBs가 동시검출된 예는 있었으나 그외의 비전형적인 예는 관찰할 수 없었으며 전부 9개의 조합에 포함되었다. 여타가지 비전형적인 조합의 경우는 검사상의 위양성 (위음성) 이거나 일시적 경과중 나타나는 것으로 생각할 수 있다. HBsAg 음성에가 비교적 많았던 간경변증을 제외하고는 HBsAg 양성, anti-HBs 음성, anti-HBc 양성인면서 HBeAg이 양성이었던 경우가 가장 많은 빈도를 보였다.

이상의 결과로 보아 급성간염시는 통상적으로 HBsAg, IgM anti-HAV, 그리고 IgM anti-HBe를 측정하여야 하며 전체적인 간질환시 B형간염바이러스에 대한 과거력을 보기 위한 목적 이외에는 5 가지 B형간염표식자를 전부 측정할 필요는 없으며 HBsAg 양성시 HBeAg 측정이 필요하다고 생각된다. anti-HBc는 단지 과거력을 나타내는 경우가 많으므로 진단적 가치가 재평가되어야 할 것이다.

결 론

1) 급성간염에서 만성간질환으로 이행함에 따라 호발연령이 높아져 급성간염은 20대에서 원발성간암은 50대에서 가장 호발하였으며 만성간질환에서는 남자가 빈도가 높았다.

2) HBsAg 양성율은 급성간염이 79.7%, 만성간염이 88.9%, 간경변증이 47.2%, 원발성간암이 72.0%이었다.

3) IgM anti-HBc를 측정할 수 있었던 급성간염 40예에서 HBsAg 양성이나 IgM anti-HBc 음성이었던 예가 3예 (7.5%), HBsAg 음성이나 IgM anti-HBc 양성이었던 예가 2예 (5.0%)이었다.

4) anti-HBc는 각종 간질환에서 대부분 양성이었으며 (88.1%~97.2%) 드물게 단독으로 양성이었고 대부분 HBsAg나 anti-HBs와 함께 검출되었다.

5) HBsAg 양성인 간질환에서의 HBeAg 양성율은 급성간염이 68.1%, 만성간염이 75.0%, 간경변증이 41.2%, 원발성간암이 61.1%였다.

이상의 결과로 보아 우리나라의 각종 간질환의 대부분이 HBsAg이 양성이거나 B형간염바이러스에 대한 과거력이 있음을 알 수 있었고 HBeAg은 바이러스증

식이 많은 급성 및 만성간염에서 양성율이 높았으며 급성간염시 IgM anti-HBc와 IgM anti-HAV를 측정하므로써 진단의 정확도를 높이고 특히 B형의 경우 급성 및 만성에 감별에 도움을 줄 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC and Chien SC : Hepatocellular carcinoma and HBV : A prospective study of 22, 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981, (ii) : 1129.
- 2) 安充玉 · 金丁龍 · 李正彬 · 朴柄柱 · 權彝赫 · 李長薰 · 金路經 : 韓國人 獻血者에서의 肝炎B 表面抗原 發顯樣態에 關한 疫學的研究 대한의학협회지 1983, 26 : 425.
- 3) 徐東震 : 韓國人肝疾患에서 B 型肝炎 바이러스 標識子の 發顯樣相 대한내과학회잡지 1982, 25 : 599.
- 4) Mushawar IK, Dienstag JL, Polesky HF, McGrath LC, Decker RH and Overby LR : Interpretation of various serological profiles of hepatitis B virus infection. *Am J Clin Pathol* 1981, 76 : 773.
- 5) Decker RH, Kosakowski SM, Vanderbilt AS, Ling CM, Chairez R and Overby LR : Diagnosis of acute hepatitis A by HAVAB - M, a direct radioimmunoassay for IgM Anti-HAV. *Am J Clin Pathol* 1981, 76 : 140.
- 6) Lemon SM, Gates NL, Simms TE and Bancroft WH : IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J Infect Dis*, 1981, 143 : 803.
- 7) 洪元善 · 金丁龍 : 서울 地域에 있어서의 A 型肝炎 및 B 型肝炎바이러스 感染에 關한 血清疫學的 調查 대한내과학회잡지 1982, 25 : 19.
- 8) 송영훈 · 최규중 · 이흥재 · 이근수 : 소아 급성 바이러스간염의 역학적연구 소아과 1984, 27 : 33.
- 9) 俞建 : HBsAg 保有者의 疫學的 調查. 대한내과학회잡지 1984, 26 : 699.
- 10) Gerlich WH, Lüer W, Thomssen R and the study group for viral hepatitis of the Deutsche Forschungsgemeinschaft : Diagnosis of acute and inapparent hepatitis B virus infections by measurement of IgM antibody to hepatitis B core antigen. *J Infect Dis*, 1980, 142 : 95.
- 11) Chau KH, Hargie MP, Decker RH, Mushawar IK and Overby LR : Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology*, 1983, 3 : 142.
- 12) Krugman S, Overby LR, Mushawar IK, Ling CM, Frösner GG and Deinhardt F : Viral hepatitis, type B : Studies on natural history and prevention reexamined. *N Engl J Med*, 1979, 285 : 1157.
- 13) Hoofnagle JH, Gerety RJ, Ni NY and Barker LF : Antibody to hepatitis B core antigen: a sensitive indicator of hepatitis B virus replication. *N Engl J Med* 1974, 290 : 1336.
- 14) Irwin GR, Allen RG, Segal HG, Allen AM, Putnak JR, Cannon HG and Top FH : Serodiagnosis of hepatitis B virus infection by antibody to core antigen. *J Infect Dis* 1977, 136 : 31.
- 15) Foutch P, Carey WD, Tabor E, Cianflocco A J, Nakamoto S, Smallwood LA and Gerety RJ : Concomitant hepatitis B surface antigen and antibody in thirteen patients. *Ann Intern Med* 1983, 99 : 460.
- 16) Tabor E, Gerety RJ, Smallwood LA and Barker LF : Coincident hepatitis B surface antigen and antibodies of different subtypes in human serum. *J Immunol* 1977, 118 : 369.
- 17) Smith JL, Murphy BL, Auslander MO, Maynard JE, Schalan SS and Gitnik GL : Studies of the e antigen in acute and chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1976, 71 : 208.
- 18) 裴舜基 · 金鎮浩 · 金丁龍 : 慢性活動性肝炎과 肝硬變症 및 原發性肝癌에 있어서 血清HBeAg 과 Anti-HBe 檢出의 意義. 대한내과학회잡지 1983, 26 : 803.
- 19) Aldershville J, Frosner GG, Niekon JO, Hardt F, Deinhardt F, Skinhj P and the Copenhagen Hepatitis Acuta programme : Hepatitis B antigen and antibody measured by radioimmunoassay in acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis. *J Infect Dis* 1980, 14 : 273.
- 20) Alberti A, Diana S, Scullord GH, Eddleston

WF and Williams R : Full and empty Dane particles in chronic hepatitis B virus infection: Relation to hepatitis B e antigen and presence of liver damage. Gastroenterolgy, 1978, 75:869.
21) Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, Lan CC,

Roan CH, Huang FY, and Chen CL : Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine Lancet 1983, (ii): 1099.
