

各種 肝疾患에서의 B型 肝炎 Virus 標識子 發顯에 대한 臨床的 考察

국립의료원 내과

유병희 · 이충규 · 김종화 · 김광일 · 이종석

= Abstract =

Clinical Significance on the Serologic Profiles of HBV Markers in Various Liver Diseases

Byung Hee Yu, M.D., Choong Kyu Lee, M.D., Jong Hwa Kim, M.D.
Kwang Ill Kim, M.D. and Chong Suk Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

By radioimmunoassay, serologic markers of Hepatitis B Virus were studied in 44 patients with acute viral hepatitis, 10 patients with chronic persistent hepatitis, 10 patients with chronic active hepatitis, 44 patients with liver cirrhosis and 25 patients with primary hepatocellular carcinoma.

The results were follows:

- 1) HBsAg was present in 77.2% of AVH, 40% of CPH, 80% of CAH, 55.1% of LC and 68% of PHC. In this HBsAg positive groups, all but one in liver cirrhosis had Anti-HBc.
- 2) Anti-HBs was most commonly detected in CPH and accompanied by Anti-HBc except one case in AVH.
- 3) Anti-HBc was the only marker detected in 11.4% of AVH, 20% of CPH, 20% of CAH, 16.3% of LC and 8% of PHC.
- 4) HBeAg was most commonly found in HBsAg-positive CPH but Anti-HBe was most frequently detected in PHC.
- 5) The absence of HBV markers was noted in 2.3% of AVH, 10% of CPH, 8% of PHC except CAH and LC.

I. 서 론

각종 간질환의 주요 원인으로 시사되는 B형 간염 바이러스(이하 HBV)의 항원인 Australia Ag(HBsAg)이 1965년 Blumberg¹⁾에 의해 밝혀진 후 혈청학적 표지자로 3종류의 항원-항체 즉 HBsAg 과 Anti-HBs, HBcAg 과 Anti-HBc 및 HBeAg 과 Anti-HBe가 알려졌다. 이들 HBV에 대한 항원과 항체의 혈청내 출현은 바이러스의 증식 및 소멸과 유관하여 감염후 출현

시기가 다를 뿐 아니라 각 항체로의 전환도 순차적으로 일어나므로 이들의 검사는 질병의 병인 및 진단과 아울러 임상경과의 판단에도 필수적인 것으로 되었다. 또 최근에 보편화된 방사면역측정법은 예민도가 높아 질병의 초기나 만성 경과중 혹은 정상보균자등에서도 항원과 항체가 검출되므로 그 임상적 의의를 새롭게 해주고 있다. 이에 저자들은 급성 및 만성외 각종 간질환에서 HBV 항원과 항체를 동시에 검사하여 각각의 발현 양상 및 빈도와 임상적 의의를 검토하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1981년 7월부터 1982년 7월까지 국립의료원 내과에 입원하여 임상상, 검사실적 소견 혹은 간침생검에 의하여 진단된 급성간염 44명, 만성 지속성간염 10명, 만성 활동성간염 10명, 간경변증 49명 및 원발성 간암의 25명을 대상으로 하였다.

검사는 입원 당시의 활동기에 채혈하여 -20°C에 저장한 혈청을 가지고 HBsAg은 캐나다 connaught Lab.의 solid phase RIA Kit로, Anti-HBs는 미국 CIS의 Abbott HBsAg RIA Kit로 Anti-HBc, HBeAg과 Anti-HBe는 미국 Abbott Lab.의 corab과 Abbott-HBe로 각각 시행하였다.

III. 결 과

1) 연령 및 성별분포

연령별 분포는 15세에서 74세까지로 급성간염은 20

대, 만성 지속성간염과 만성 활동성간염은 30대, 간경변증은 40대, 원발성 간암은 50대에 비교적 높은 빈도를 보였다(Table 1).

남녀의 비는 3.6:1로 조사 대상 5질환 모두에서 남자가 월등히 많았다(Table 2).

2) 검사소견

HBsAg은 급성간염의 77.2%, 만성 지속성 간염의 40%, 만성 활동성간염의 80%, 간경변증의 55.1%, 및 원발성 간암의 68%에서 검출되었으며 간경변증에서 1예를 제외한 전예에서 Anti-HBc가 함께 증명되었다.

Anti-HBs는 급성간염의 11.4%, 만성 지속성 간염의 50%, 만성 활동성간염의 10%, 간경변증의 28.6% 그리고 원발성 간암의 24%에서 양성으로 나왔으며 급성 간염의 1예를 제외한 전예에서 Anti-HBc와 함께 검출되었다.

Anti-HBc는 대상환자의 대부분에서 검출되었다. HBsAg이 소실되고 Anti-HBs가 출현하기 전인 serologic gap으로 Anti-HBe만이 양성인 경우가 급성간

Table 1. Age Distribution of Cases

Diseases \ Age	AVH*	CAH*	CPH*	LC*	PHC*
10~19	3	—	—	—	—
20~29	26	3	2	2	1
30~39	6	5	4	9	2
40~49	4	2	2	19	6
50~59	4	—	1	14	11
60~69	1	—	1	4	5
70~79	—	—	—	1	—
Total	44	10	10	49	25

* AVH: Acute viral hepatitis CAH: Chronic active hepatitis
 CPH: Chronic persistent hepatitis LC: Liver cirrhosis
 PHC: Primary hepatocellular carcinoma

Table 2. Sex Distribution of Cases

Diseases \ Sex	AVH	CAH	CPH	LC	PHC
Male	26	8	9	45	20
Female	18	2	1	4	5
Total	44	10	10	49	25

Table 3. Percentage Positivity of HBV Markers in Various Liver Diseases

Diseases	Cases	No. of Case(%)					
		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBeAg/HBsAg
AVH	44	34(77.2)	5(11.3)	43(97.7)	19(43.2)	9(20.5)	19(58.6)
CAH	10	8(80.0)	1(10.0)	10(100.0)	5(50.0)	3(30.0)	5(62.5)
CPH	10	4(40.0)	5(50.0)	9(90.0)	3(30.0)	3(30.0)	3(75.0)
LC	49	27(55.1)	14(28.6)	48(98.0)	12(24.5)	15(30.6)	12(44.4)
PHC	25	17(68.0)	6(24.0)	23(92.0)	6(24.0)	8(32.0)	6(35.3)

Table 4. Distribution of HBV Markers in Various Liver Diseases

HBs-Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	HBe-Ag	Anti-HBe	No. of Case(%)				
					AVH	CAH	CPH	LC	PHC
+	-	+	+	+	3(6.8)	1(10.0)	0	0	1(4.0)
+	-	+	+	-	15(34.1)	4(40.0)	3(30.0)	11(22.5)	4(16.0)
+	-	+	-	+	4(9.1)	1(10.0)	0	5(10.2)	3(12.0)
+	-	+	-	-	10(22.7)	1(10.0)	0	7(14.3)	6(24.0)
+	+	+	-	-	1(2.3)	0	0	0	1(4.0)
+	+	+	-	+	1(2.3)	1(10.0)	1(10.0)	3(6.1)	0
+	+	+	-	-	0	0	0	0	2(8.0)
+	-	-	+	-	0	0	0	1(2.0)	0
-	-	+	-	-	5(11.4)	2(20.0)	2(20.0)	8(16.3)	2(8.0)
-	-	+	-	+	1(2.3)	0	0	3(6.1)	1(4.0)
-	+	+	-	+	0	0	2(20.0)	4(8.2)	3(12.0)
-	+	+	-	-	2(4.6)	0	1(10.0)	7(14.3)	0
-	+	-	-	-	1(2.3)	0	0	0	0
-	-	-	-	-	1(2.3)	0	1(10.0)	0	2(8.0)
Total No. of Cases					44	10	10	49	25

염의 11.4%, 만성지속성간염과 만성 활동성간염의 각각 20%, 간경변증의 16.3% 및 원발성 간암의 8%로 HBsAg이 양성인 예와 함께 HBV 감염에 포함시키면 감염빈도는 급성간염의 88.6%, 만성 지속성간염의 60%, 만성 활동성간염의 100%, 간경변증의 71.4%, 그리고 원발성 간암의 76%로 더욱 증가하였다.

HBeAg은 급성간염의 43.2%, 만성 지속성간염의 30%, 만성 활동성간염의 50%, 간경변증의 24.5% 및 원발성 간암의 24%에서 양성이었으며 전예가 HBsAg과 함께 검출되었다. HBsAg이 양성인 예에서 HBeAg이 나타나는 빈도는 만성 지속성간염에서 75%로 가장 높았다.

Anti-HBe는 급성간염의 20.5%, 만성 지속성간염의

20%, 만성 활동성간염의 30%, 간경변증의 30.6% 및 원발성 간암의 32%에서 검출되었다(Table 3).

이상의 5개 HBV 표지자 발현양상을 보면 급성간염, 만성 지속성간염, 만성 활동성간염 및 간경변증에서는 HBsAg(+), Anti-HBs(-), Anti-HBc(+), HBeAg(+), Anti-HBe(-)인 경우가 가장 많았고, 2번째로 많았던 예는 급성간염은 HBsAg(+), Anti-HBs(-), Anti-HBc(+), HBeAg(-), Anti-HBe(-)인 경우였고 만성 지속성간염, 만성 활동성간염 그리고 간경변증에서는 Anti-HBc만이 양성인 예였다. 원발성 간암에서는 HBsAg과 Anti-HBc만이 양성인 경우가 가장 많아 각 질환에 따라 발현상의 빈도가 다를 것을 보여 주었다(Table 4)..

IV. 고 안

HBsAg 은 HBV 감염후 가장 먼저 출현하는 혈청학적 지표로 감염 경로나 노출된 바이러스의 양에 따라 나타나는 시기가 달라 경우 감염후 6일부터 출현했다는 보고²²도 있으나 전형적인 예에서는 1~10주에 출현하여 2~4개월 지속후 소실된다. 따라서 혈청내 검출은 B형간염의 잠복기나 급성 및 만성간염 혹은 정상보균자의 의미하게 된다. HBsAg의 양성률은 만성 활동성간염이 80%로 가장 높아 역시 조사대상 질환중 만성 활동성간염이 82.33%와 71.4%로 그 빈도가 가장 높았던 서³⁾와 강⁴⁾등의 보고와 일치하였으며 80% 이상의 양성률의 보인 노⁵⁾등과도 유사한 소견이었다. 반면에 만성 지속성간염은 40%로 가장 빈도가 낮았으나 32.8%의 빈도를 나타낸 노등과 유사하였으며 만성 활동성간염에서 발현빈도가 월등히 높음을 알 수 있었다. 한편 간경변증에서도 대상환자의 반수이상인 55.1%에서 HBsAg이 검출되었다. 이는 HBsAg의 지속이 바이러스의 증식 및 질병의 진행과 함께 감염력이 있음을 뜻하는 것으로 만성간염이나 간경변증으로 이행할 수 있다^{6,7)}는 주지의 사실을 뒷받침해 주는 소견이라 하겠다. 또 원발성 간암의 주요 원인으로 HBV의 감염은 이미 인정되고 있는 바로^{8,9,10,11)} 저자들의 경우에도 68%의 높은 HBsAg의 양성률을 보였고 박¹²⁾ 등은 68.5%, Tong¹³⁾은 80%에서 검출되어 유발요인임을 강력히 시사해 주었다. 한편 HBsAg의 지속이 만성 간질환으로의 이행을 반영하는 주요 지표이기는 하나 최근에는 급성간염 초기에 HBsAg/IgM 복합체의 검출로 HBsAg 단독보다 더 좋은 예후의 지표로 삼을 수 있다¹⁴⁾고 한다.

Anti-HBs는 HBV 감염후 가장 늦게 출현하는 항체로 회복기 말에 나타나며 증상 발현 4개월 또는 그 이후나 HBsAg이 소멸될 수주에서 수개월 후에 발견된다고 하며 급성간염의 10~15%에서는 출현하지 않는다¹⁵⁾고 한다. 중화항체로 면역성과 보호성이 있어 HBV의 재감염시에 Anamnestic response를 보여준다. 저자들의 경우 만성 지속성간염의 50%에서 검출되어 가장 높은 양성률을 보였으며 HBsAg과 함께 검출된 예는 만성 지속성 간염과 만성 활동성간염에서 각각 10%, 간경변증의 6.1% 그리고 원발성 간암의 12%였다. 이는 HBsAg 양성인 만성 지속성간염과 만성 활동성간염에서 각각 43%와 17%로 높은 Anti-HBs의 양성률을 보여 간질환의 정도나 만성화에는 영향이 없을

것이라는 Shulman¹⁶⁾의 보고에 비해 그 빈도가 매우 낮은 것이었다. 그러나 HBsAg과 Subtype이 다른 경우¹⁷⁾나 가양성의 가능성¹⁸⁾ 및 HBsAg과 Anti-HBs가 형성하는 면역복합체가 예후를 불량하게 한다는 주장¹⁹⁾도 있으므로 각종 간질환에서 이 항체의 출현 의의는 아직까지 확실치 않은 것으로 사료된다.

Anti-HBc는 HBV 감염 후 가장 먼저 생성되는 항체로 급성 감염기중 Transaminase가 상승전후에 출현하여 수개월에서 수년까지 지속될 수 있으며 Serologic gap 동안 HBV 감염의 유일한 지표가 된다. 이 항체는 HBcAg에 대한 항체일 뿐 방어능력이 없으며 오히려 고농도시는 간조직내 HBV의 감염이 있고 바이러스의 증식이 계속되므로 감염력이 있는 것^{20,21)}으로 시사된다. Hoofnagle²²⁾은 Anti-HBc만이 양성인 혈액을 수혈하여 간염이 유발되었다고 하며, 이를 농축시켰을 때 HBsAg의 양성으로 변했다는 보고²³⁾도 있다. 그러나 Anti-HBs마저도 소실된 후 낮은 농도로 Anti-HBc만이 지속되어 단지 과거의 HBV 감염을 의미하기도 한다. 이를 Anti-HBc의 면역글로부린 구성인 IgM과 IgG 각각의 혈청내 출현시기와 농도에 따라 급만성간염의 감별^{24,25)}과 바이러스 증식에 따른 감염력 유무를 추측하는 지표²⁶⁾로 삼기도 하나 현재로서는 그 의미가 확실치 않은 것²⁷⁾으로 추측된다. HBsAg이 음성이고 Anti-HBc만이 양성인 예는 만성 지속성간염과 만성 활동성 간염에서 각각 20%로 저자의 예 중에 가장 높은 빈도를 차지하였는데 그 빈도는 보고자에 따라 급성간염의 39%²⁸⁾, 간경변증의 43.48%, 만성 활동성 간염의 40%²⁹⁾등 매우 다양하였다. 이를 HBV 감염에 포함시키면 HBsAg만 외할 때보다 빈도가 증가함을 알 수 있었다. 따라서 간질환에서는 물론 공혈자의 혈액에서도 Anti-HBc를 검사하는 것이 B형간염의 예방에 도움이 될 것으로 생각된다. 한편 HBsAg 양성인 예에서는 간경변증의 1예를 제외한 전예에서 함께 검출되어 Hoofnagle²¹⁾의 98%, 서³⁾의 100% 양성률과 대동소이하였다.

HBeAg은 잠복기중 HBsAg의 출현후 1주이내에 나타나 HBsAg이 소멸되기 2~4주전에 없어지므로 전형적인 예에서는 HBsAg과 함께 검출된다³⁰⁾고 하나 HBsAg과 독립적으로 혈청에 존재할 수 있다³¹⁾고도 한다. 따라서 급성기에는 채혈시기에 따라 발현률이 달라지며³²⁾ 이의 존재는 HBV virons와 DNA polymerase의 존재 가능성과 높은 감염력을 시사²⁵⁾해 준다. 저자들의 경우 전예가 HBsAg과 함께 검출되었으며 HBsAg 양성인 만성 지속성간염이 75%로 가장 빈도가

높았으며 질환별로는 만성 활동성간염의 50%, 급성간염이 43.2%로 높은 양성률을 보였다. 이는 HBeAg의 존재가 HBV의 증식을 의미하고 혈중에서 고농도의 HBsAg과 간세포핵내 HBeAg을 발견할 수 있으며³³⁾, 특히 10주이상 지속시 만성 간질환으로 진행할 가능성이 있음³⁴⁾을 반영하는 것으로 생각된다. 그러나 채혈 시기에 따라 양성률이 다르며 급성간염의 예후에는 차이가 없고 Anti-HBe로의 전환도 생화적, 임상적 호전은 있으나³⁵⁾ 조직학적 진행에는 영향을 못 미치므로³⁶⁾ 예후를 반영하는 지표로는 큰 역할을 못 할 것³⁷⁾으로 사료되었다.

Anti-HBe는 2번째로 출현하는 항체로 HBeAg의 소실 전후에 나타나 Anti-HBs가 출현하기 전에 소실된다. HBV를 중화시키지는 못하지만 바이러스의 증식과 감염력의 감소³⁸⁾를 뜻하는 것으로 추측되고 있다. 즉 만성간염으로의 이행을 방지하고 간세포 핵내 HBeAg의 소실과 관련³⁹⁾이 있다고 하지만 Anti-HBe가 양성인 혈액에서도 HBV가 발견되었을 뿐 아니라 HBsAg과 Anti-HBe가 양성인 혈청은 감염력이 있음을 보고³⁹⁾하기도 하였다. 따라서 이의 존재는 HBV 증식과 감염력의 증식을 의미하는 것은 아니라고 생각된다. 또 생화학적 호전은 관찰되지만 간경변증등 만성 질환으로의 조직학적 진행을 막지는 못하므로 반드시 좋은 예후를 의미하는 것^{37,38)}은 아니라 하겠다. Anti-HBe의 양성률은 원발성 간암이 32%로 가장 높지만 간경변증, 만성 지속성간염과 만성 활동성 간염에서도 각각 30.6%와 30%로 큰 차이가 없어 Anti-HBe의 검출로 예후를 판단하기는 힘들 것으로 사료되었다.

이상의 표지자들은 약 15가지의 양상으로 다양하게 출현할 수 있는데³⁴⁾ 저자들의 예는 14가지 양상으로 나타났다. 급성간염, 만성 지속성간염, 만성 활동성간염 및 간경변증에서 가장 높은 빈도를 차지한 HBsAg, HBeAg과 Anti-HBe가 양성인 경우는 HBV의 증식과 높은 감염력을 뜻하며 원발성 간암에서 가장 많았던 HBsAg과 Anti-HBc가 양성인 경우도 역시 HBV 감염의 진행을 의미하므로 지속적인 HBV 증식이 이들 질환으로의 이환에 결정적인 요인으로 작용한다고 생각되었다. 한편 표지자가 전혀 검출되지 않았던 예는 밝혀지지 않은 약물의 노출이나 비A비B형 간염, 때우 드물지만 자가면역에 의한 손상등을 감별해야 할 것으로 사료되었다.

V. 결 론

저자들은 급성간염 44예, 만성 지속성간염 10예, 만성 활동성간염 10예, 간경변증 49예 및 원발성간암 25예에서 방사면역측정법으로 HBV의 표지자를 검사하여 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

1) HBsAg은 급성간염의 77.2%, 만성 지속성간염의 40%, 만성 활동성간염의 80%, 간경변증의 55.1% 및 원발성 간암의 68%에서 검출되었고 간경변증의 1예를 제외한 전예에서 Anti-HBc와 함께 검출되었다.

2) Anti-HBs의 양성률은 만성 지속성 간염이 50%로 가장 높았고 HBsAg 양성인 예에서는 원발성 간암이 12%로 가장 높았다. 급성간염에서 1예를 제외한 전예에서 Anti-HBc와 같이 검출되었다.

3) Anti-HBc만이 검출된 예는 급성간염의 11.4%, 만성 지속성 간염과 만성 활동성간염의 각각 20%, 간경변증의 16.3%와 원발성 간암의 8%로 HBsAg만의 할 때 보다 감염빈도는 더욱 증가하였다.

4) HBeAg은 만성 활동성간염의 50%에서 검출되어 가장 높은 빈도를 보였고 HBsAg 양성인 예에서는 만성 지속성간염이 75%로 가장 높았다. Anti-HBe의 양성률은 원발성 간암이 32%로 가장 높았다.

5) 표지자가 전혀 검출되지 않았던 예는 급성간염의 2.3%, 만성 지속성간염의 10%와 원발성 간암의 8%였으며 만성 활동성간염과 간경변증에서는 전예에서 표지자가 검출되었다.

REFERENCES

- 1) Blumberg, B.S., Alter, H.J. and Visnich, S.: A "new" antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.*, 191:541, 1965.
- 2) Krugman, S., Overby, L.R., Mushahwar, I.K., Ling, C.M., Frösner, G.G. and Deinhardt, F.: *Viral hepatitis, type B: Studies on natural history and prevention reexamined.* *N. Engl. J. Med.*, 300:101-106, 1979.
- 3) 서동진 : 한국인 간질환에서 B형 간염바이러스 표지자의 발현양상. *대한내과학회잡지*, 25:599-604, 1982.
- 4) 강진경, 최홍재, 유경자 : 각종 질환에 있어서 Radioimmunoassay에 의한 HBsAg의 검출률. *대한내과학회잡지*, 20:845, 1977.

- 5) 노재철, 정규원, 최계하, 선희식, 박두호, 정환
 국: 단성 간염중 HBsAg 양성군과 음성군간의 임상적 생화학적 조직학적 면역학적 차이 및 Anti-HBs의 양성상. 대한내과학회잡지, 21:123-133, 1978.
- 6) Nielson, J.O., Dietrichson, O., Elling, P. and Chistofferson, P.: *Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. N. Engl. J. Med.*, 285: 1157-1169, 1971.
- 7) Viola, L.A., Barrison, I.G., Coleman, J.C., Paradinas, F.J., Fluker, J.L. and Evans, B.A.: *Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. Lancet*, ii:1156-1159, 1981.
- 8) Blumberg, B.S., Larouze, B., London, W.T., Werner, B., Hesser, J.E., Millman, I., Sainot, G. and Payet, M.: *The relation of infection with the Hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. Am. J. Pathol.*, 81:669-682, 1975.
- 9) Lingo, A.L., Domings, E.O. and Nishioka, K.: *Hepatitis B virus profile of hepatocellular carcinoma in the Philippines. Cancer* 48:1590-1595, 1981.
- 10) Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, O.C. and Chien, C.S.: *Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B Virus. Lancet* ii:1129-1134, 1981.
- 11) Kan, Y.W.: *Human virus, Hepatic cancer. Lancet* ii:1934-1935, 1981.
- 12) 박형준, 지혜기, 백영직, 김진만, 이재준, 김익모: 원발성 간암환자에 있어서 혈청 HBsAg 양성률에 관한 연구. 대한내과학회잡지, 24:604, 1981.
- 13) Tong, M.J., Sun, S.C., Schaeffer, B.T., Chang, N.K., Lo, K.J. and Peters, R.L.: *Hepatitis associated antigen and Hepatocellular carcinoma in Taiwan. Ann. Int. Med.*, 75:687, 1971.
- 14) Careoda, F., Franchis, R., Monforte, A.D., Vecchi, M., Rossi, E., Primignani, M., Palla, M. and Dioguardi, N.: *Persistence of Circulating HBsAg/IgM complexes in Acute Viral Hepatitis Type B: An Early marker of chronic Evolution. Lancet*, ii:358-360, 1982.
- 15) Sherlock, S.: *Viral Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary system, 6th ed., Blakwell, oxford p.253, 1981.*
- 16) Shulman, N.R.: *Hepatitis-associated antigen. Amer. J. Med.*, 49:669, 1970.
- 17) Taber, E., Gerety, R.J., Smallwood, L.A. and Baker, L.F.: *Coincident hepatitis B surface antigen and antibodies of different subtypes in human serum. J. Immunol.*, 118:369-370, 1977.
- 18) Vyas, G.N., Roberts, I., Peterson, D.L. and Holland, P.V.: *Nonspecific test reactions for antibodies to hepatitis B surface antigen in chronic HBsAg carriers. J. Lab. Clin. Med.*, 89:428-432, 1977.
- 19) Trepo, C.G., Robert, D., Motin, J., Trepo, D., Sepetijan, M. and Frince, A.M.: *Hepatitis B antigen(HBsAg) and/or antibodies(Anti-HBs and Anti-HBc) in fulminant hepatitis: Pathogenesis and prognostic significance. Gut.* 17: 10-13, 1976.
- 20) Kojima, M., Udo, K., Takahashi, Y., Yoshizawa, H., Tsuda, F., Itoh, Y., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.: *Correlation between titer of antibody to hepatitis core antigen and presence of viral antigen in the liver. Gastroenterol.*, 73:664-667, 1977.
- 21) Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Ni, N.Y. and Baker, L.F.: *Antibody to hepatitis B core antigen: A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. N. Engl. J. Med.*, 290: 1336-1340, 1974.
- 22) Hoofnagle, J.H., Seeff, L.B., Bales, Z.B., Zimmerman, H.J. and the Veterans Administration hepatitis cooperative study group: *Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis core antigen. N. Engl. J. Med.*, 298:1379-1383, 1978.
- 23) Katchaki, J.N., Brouwer, R. and Siem, T.H.: *Anti-HBc and blood infectivity. N. Engl. J. Med.*, 298:1421-1422, 1978.

- 24) Gerlich, W.H., Lüer, W., Thomsen, R. and The study Group for Viral Hepatitis of the Deutsche Forschungsgemeinschaft: *Diagnosis of Acute and Inapparent Hepatitis B Virus Infection by Measurement of IgM Antibody to Hepatitis B core Antigen. J. Infect. Dis., 141: 293-298, 1980.*
- 25) Deinhardt, F.: *Predictive value of markers of Hepatitis B Virus Infection. J. Infect. Dis., 141:299-305, 1980.*
- 26) Niermeijer, P. and Gips, C.H.: *Viral antibodies and the infectivity of serum in hepatitis B. N. Engl. J. Med., 299:958, 1978.*
- 27) Dienstag, J.L.: *Diagnosis and Prevention of viral hepatitis. Harrison's principles of Internal Medicine Update IV McGraw-Hill, New York, p.165-197, 1983.*
- 28) Irwin, G.R., Allen, R.G., Segal, H.G., Allen, A.M., Putnak, J.R., Cannon, H.G. and Top, F.H.: *Serodiagnosis of hepatitis B virus infection by antibody to core antigen. J. Infect. Dis., 136:31-36, 1977.*
- 29) Bories, P., Coursaget, P., Goudeau, A., Degott, C., Maupas, P. and Benhamou, J.P.: *Antibody to hepatitis B core antigen in chronic active hepatitis. Br. Med. J., 1:396-397, 1978.*
- 30) Aldershvile, J., Frösner, G.G., Nielson, J.O., Hardt, F., Deinhardt, F., Skinbøj, P. and the Copenhagen hepatitis acta programme: *Hepatitis Be antigen and antibody measured by radioimmunoassay in acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis. J. Infect. Dis., 141: 293-298, 1980.*
- 31) Taber, E., Ziegler, J.L. and Gerety, R.J.: *Hepatitis B e antigen in the absence of hepatitis B surface antigen. J. Infect. Dis., 141: 289-292, 1980.*
- 32) Aikawa, T., Sairenji, H., Furuta, S., Kiyosawa, K., Shikata, T., Imai, M., Miyakawa, Y., Yanase, Y. and Mayumi, M.: *Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in acute hepatitis B virus infection. N. Engl. J. Med., 298:439-441, 1978.*
- 33) Trepo, C.G., Magnius, L.O., Schaefer, R.A. and Prince, A.M.: *Detection of e antigen and antibody: Correlations with hepatitis B surface and Hepatitis B core antigen, liver disease and outcome in hepatitis B infections. Gastroenterol., 71:804-808, 1976.*
- 34) Mushahwar, I.K., Dienstag, J.L., Polesky, H.F., McGrath, L.C., Decker, R.H. and Overby, L.R.: *Interpretation of Various serological profiles of hepatitis B virus infection. Am. J. Clin. Pathol., 76:773-777, 1981.*
- 35) Hoofnagle, J.H., Dusheiko, G.M., Seeff, L.B., Jones, E.A., Waggoner, J.G. and Bales, Z.B.: *Seroconversion from Hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann. Intern. Med., 94:747-748, 1981.*
- 36) Realdi, G., Alberti, A., Rugge, M., Bortolotti, F., Rigoli, A.M., Tremolada, F. and Ruol, A.: *Seroconversion from Hepatitis B e antigen to anti-HBe in Chronic Hepatitis B virus infection. Gastroenterol., 79:195-199, 1980.*
- 37) Smith, J.L., Muphy, B.L., Auslander, M.O., Maynard, J.E., Schalm, S.S., Summerskill, W.H.J. and Ginick, G.L.: *Studies of the "e" antigen in acute and chronic hepatitis. Gastroenterol., 71:208-209, 1976.*
- 38) Schulman, A.N., Fagen, N.D., Brezina, M., Silver, H., Nitzze, A., Morton, D. and Gitnick, G.L.: *HBe-Antigen in the course and prognosis of Hepatitis B Infection: A prospective study. Gastroenterol., 78:253, 258, 1980.*
- 39) Berquist, K.R., Maynard, J.E. and Murphy, B.L.: *Infectivity of serum containing HBsAg and antibody to e antigen. Lancet, i:1026, 1976.*