

사람 혈청내 B형과 C형 간염바이러스에 대한 항체분포

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹고려대학교 의과대학 미생물학교실

최진섭·성인화¹

=Abstract=

Distribution of Antibodies Against Hepatitis B virus and Hepatitis C virus in Human Sera

Jin Sub Choi and Inwha Seong¹

Department of Surgery, Medical College, Yonsei University, Seoul 120-752, and ¹Department of Microbiology, Medical College, Korea University, Seoul 136-075, Korea

Serum samples from 123 males and 123 females collected by age in 1996 were analyzed for antibodies against surface antigen of Hepatitis B virus and C22-3, C200 antigens of Hepatitis C virus.

Sera from the children under the age of 10 showed 30% seropositivity to the surface antigen of Hepatitis B virus, 33.3% in 10~19 year group, 20% in 20~29 year group, 17.6% in 30~39 year group, 3.3% in 40~49 year group, 5.9% in 50~59 year group, 8.3% in 60~69 year group, 2.9% in 70~79 year group, but antibody could not found in 80~86 year group. 12 out of 123 male sera were positive, 19 out of 123 female sera were positive and overall rate of positivity of antibody against surface antigen of Hepatitis B virus was 12.6%.

Serum samples from peoples under the age of 30 had not antibody against C22-3, C200 antigens of Hepatitis C virus. The positivity rate was 2.9% in 30~39 year group. 5 out of 30 sera from 40~49 year age group were positive, and 3 positive sera showed extremely high titer (1:524,288) but the titers of two remaining sera were 1:32, 1:8,192 respectively. 5.9% was positive in 50~59 year group, 8.3% in 60~69 year group, 11.8% in 70~79 year group but all negative in 80~86 year group. 6 out of 123 male sera were positive (4.9%), 9 out of 123 female sera were positive (7.3%). Overall rate of positivity of antibody against C22-3, C200 antigen of Hepatitis C virus was 6.1%.

None out of 246 sera had both antibodies against Hepatitis B virus and Hepatitis C virus.

Key Words: human sera, anti-HBV, anti-HCV

서론

사람에게 간염을 일으키는 것으로 알려진 바이러스로는 A, B, C, D 및 E 형 등이 있고 [1~6], 그 성상이 분명히 알려지지 않은 non-A, non-B 간염바이러스가 있으며 [7~11], 그 외에 황열바

이러스, Epstein-Barr 바이러스, Cytomegalo 바이러스 등이 간염을 일으키며, 간염의 주된 원인은 아니지만 때때로 간염을 일으키는 것으로 알려진 바이러스로 Herpes simplex 바이러스, Varicella zoster 바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, Coxsackie 바이러스, Adeno 바이러스 등이 있다 [12].

간염 바이러스들 중에서 가장문제가 되는 것은 B형 간염으로 B형 간염은 A형보다 중증의 간염을 일으키며 급성간염 뿐만 아니라 만성 간염, 간경변 및 원발성 간세포암의 원인 되기도 한다 [13]. B형 간염바이러스는 주로 비경구 경로를 통하여 감염되며 전세계적으로 볼 때 감염의 가장 흔한 형태는 출산시 또는 출산직후에 모체로부터 신생아에게 전파되는 것과 성적접촉을 통하여 이루어지는 것으로 알려져 있다. 그리고 그 외에 혈액이나 혈액제제에 노출되는 경우, 오염된 주사기나 바늘을 통하여 감염이 이루어지며 한 번 감염된 사람들 중에 만성보균자가 많이 생겨나는 것이 큰 문제이고 감염시에 효과적인 치료방법이 없기 때문에 예방하는 것이 가장 중요하다.

C형 바이러스는 1989년에 Choo 등에 의하여 발견되었으며 [14] 급성 간염을 유발하는 경우보다 만성 간염을 주로 초래하며 수혈로 인한 간염을 가장 많이 일으키는 바이러스로 알려져 있는데 과거에 수혈후에 발생하는 간염의 70~95%를 차지했던 보고가 있다. 그러나 미국에서 C형 간염 바이러스의 주된 감염경로가 마약중독에 따른 주사기 혼용이라는 보고도 있다 [15]. 만성 C형 간염의 20~25% 정도가 간경변으로 발전하며 또한 만성 C형 간염은 전세계적으로 간암의 한 주요 원인으로 알려져 있다 [15~20]. 그러나 현재까지 C형 간염바이러스의 genome에 대하여는 잘 알려져 있지만 정확한 바이러스의 구조는 알 수 없다.

한국 성인들의 B형 간염 바이러스에 감염 및 [21~22] 1987년 소아에 있어서 B형 간염바이러스의 표면항원에 대한 항체 양성율에 관한 연구 보고가 있었다 [23].

몇 년 전만해도 간염백신이 국내에서 생산되지 않아 전량 수입하여 사용하여 왔으나 현재는 여러 제약회사들이 경쟁적으로 간염백신을 제조하고 있으며 B형 간염바이러스의 표면항원을 분리정제, 불활화한 백신 및 국외 및 국내에서 유전자재조합기술을 이용하여 대장균이나 효모에서 다량의 표면항원을 생산하여 만든 백신들이 시판되고 있으며 [24~27] 이제는 국내수요를 충족시킬 뿐만 아니라 동남아를 비롯한 세계 여러 나라로 수출되고 있는 실정이어서 B형 간염의 발생률은 많이 감소하였다. 우리나라에서도 B형 간염 바이러스에 대하여는 많은 연구보고가 있

었으나 C형 바이러스에 관한 연구는 B형에 비해 미흡한 형편이다.

본 연구는 일반생화학적 검사를 위해 채취된 사람들의 혈청들을 연령별로 남녀동수로 모아 혈청내 B형 및 C형 간염 바이러스에 대한 항체 존재유무와 항체를 규명하여 간염 B형 바이러스와 C형 간염 바이러스에 의하여 감염이 시작되는 연령과 이환율 및 감염자에서의 항체를 조사하기 위하여 시행되었다.

재료 및 방법

1. 혈 청

1996년에 일반적인 생화학적 검사를 위하여 채취된 혈청중 연령별로, 남녀 동수로, 선택한 246개의 혈청을 대상으로 하였다 (Table 1).

2. 항체 검사용 시약

B형 간염 바이러스 표면항체 검출용 시약은 고정액으로 고정한 닭혈구에 고순도로 정제한 HBs 항원을 흡착시킨 간접혈구응집반응 검사시약인 Asan-Anti HBsAg를 사용하였고, C형 간염 바이러스 항원에 대한 항체 검사는 젤라틴 입자에 recombinant HCV antigen C22-3과 C200을 흡착시킨 감작입자를 사용하는 입자응집시약인 Asan HCV PA 를 사용하였다.

3. 항체검사 방법

검사키트 제조회사의 지침대로 HBs 항원에 대한 항체 검사를 위하여 혈청을 1:20 최종 희석배수로, C22-3, C200 항원에 대한 항체 검사시는 1:32로 희석한 혈청들을 2배 계단 희석하였고 microtiter plate를 사용하였다. 희석된 혈청 25 μ l에 감작혈구와 감작입자를 각각 동량씩 가한 후 혼합하여 anti-HBs 항체용은 실온에 1시간, anti-C22-3, C200은 2시간 방치한 다음 응집여부를 판정하였다.

결과 및 성적

1. 간염 B 표면항원에 대한 항체

123명의 남자와 123명의 여자들 총 246명의 혈청중 간염 B 표면항원에 대한 항체검사 성적은 아래와 같다 (Table 2, 3).

1) 9세이하의 남자 (2~9세) 10명의 혈청중 들

이 양성이었다고 항체가는 각각 1:320 및 1:40 이었고, 여자 (2개월-7세) 10명의 혈청중 넷이 양성이었다고 그 항체가는 1:320 이 셋이고 나머지 하나는 1:640 으로 전체 20명중 6명이 항체 양성 (30%)이었다.

2) 10~19세의 남자 6명의 혈청중 하나가 양성이었다고 항체가는 1:640 이었으며, 여자는 6명중 셋이 양성되었는데 1:80, 1:640, 1:2,560 이었다. 전체 12명중 4명이 양성 (33.3%)이었다.

3) 20~29세의 남자 혈청 20개중 6 이 양성이었다고 항체가는 1:80-1,280 이었으며 여자 혈청 20개중 2개가 각각 1:320의 항체를 나타내었다. 전체 40명중 8명이 양성 (20%)이었다.

4) 30~39세의 남자 혈청 17개중 하나가 양성으로 항체가는 1:640 이었고, 여자는 17명중 5명이 양성으로 1:80-1,280의 항체를 보였고 남녀

전체 34명중 6명이 양성 (17.6%)이었다.

5) 40~49세의 남자 혈청 15개 모두 항체를 검출할 수 없었고, 15개의 여자 혈청중 한 개만이 양성으로 1:640 의 항체를 나타내어 남녀 총 30명의 혈청중 하나만이 양성 (3.3%) 이었다.

6) 50~59세의 남자17명중 1명이 항체 양성으로 항체가는 1:1,280이었고 여자도 17명중 1명이 양성으로 전체 34명중 2명이 항체 양성 (5.9%)이었다.

7) 60~69세의 남자 18명중 항체를 보유한 사람이 한 사람도 없었으나 여자 18명의 혈청중 3이 양성이었다고 항체가는 1:320-1,280 이며 총 36명중 3명이 양성 (8.3%)이었다.

8) 70~79세의 남녀 34명중 남자 한사람만이 1:320의 항체를 나타내어 2.9%의 양성율을 보였다.

9) 80~86세의 남녀 각각 3명씩의 혈청들은 어느 것도 항체를 보유하고 있지 않았다.

10) 전체적으로 남자 123명중 12명이 양성으로 항체보유율은 9.8%이고 여자 123명중 19명이 양성으로 항체보유율이 15.4%, 남녀 전체 246명중 31명이 양성으로 항체보유율은 12.6% 이었다.

2. 간염 C 바이러스 C22-3, C200항원에 대한 항체

남녀 각각 123명 총 246명의 혈청중 간염 C 바이러스의 C22-3, C200항원에 대한 항체검사 성적은 다음과 같다 (Table 2, 3).

1) 9세이하의 남녀 아이 각각 10명 총 20명의 혈청중에서 간염 C바이러스에 대한 항체는 증명

Table 1. Number of human sera tested by age

| Age (year) | Male | Female | Total |
|------------|------|--------|-------|
| 0~9 | 10 | 10 | 20 |
| 10~19 | 6 | 6 | 12 |
| 20~29 | 20 | 20 | 40 |
| 30~39 | 17 | 17 | 34 |
| 40~49 | 15 | 15 | 30 |
| 50~59 | 17 | 17 | 34 |
| 60~69 | 18 | 18 | 36 |
| 70~79 | 17 | 17 | 34 |
| 80~86 | 3 | 3 | 6 |
| Total | 123 | 123 | 246 |

Table 2. Number of the positive of antibodies against HBV and HCV

| Age (year) | Anti-HBsAg | | | Anti-HCV C22-3, C200 Ag | | |
|------------|------------|--------|--------|-------------------------|--------|--------|
| | Male | Female | Total | Male | Female | Total |
| 0~9 | 2/10 | 4/10 | 6/20 | 0/10 | 0/10 | 0/20 |
| 10~19 | 1/6 | 3/6 | 4/12 | 0/6 | 0/6 | 0/12 |
| 20~29 | 6/20 | 2/20 | 8/40 | 0/20 | 0/20 | 0/40 |
| 30~39 | 1/17 | 5/17 | 6/34 | 0/17 | 1/17 | 1/34 |
| 45~49 | 0/15 | 1/15 | 1/30 | 3/15 | 2/15 | 5/30 |
| 50~59 | 1/17 | 1/17 | 2/34 | 2/17 | 0/17 | 2/34 |
| 60~69 | 0/18 | 3/18 | 3/36 | 1/18 | 2/18 | 3/36 |
| 70~79 | 1/17 | 0/17 | 1/34 | 0/17 | 4/17 | 4/34 |
| 80~86 | 0/3 | 0/3 | 0/6 | 0/3 | 0/3 | 0/6 |
| Total | 12/123 | 19/123 | 31/246 | 6/123 | 9/123 | 15/246 |

Table 3. Titers of antibodies against HBsAg and HCV C22-3, C200 Ag

| Age (year) | Sex (M/F) | Titers of antibodies | |
|------------|-----------|----------------------|----------------------|
| | | Anti-HBs Ag | Anti-HCV C22-3, C200 |
| 2 | M | 320 | - |
| 5 | M | 40 | - |
| 3 | F | 320 | - |
| 7 | F | 320 | - |
| 1 | F | 320 | - |
| 1 | F | 640 | - |
| 17 | M | 640 | - |
| 17 | F | 80 | - |
| 12 | F | 80 | - |
| 16 | F | 2,560 | - |
| 29 | M | 160 | - |
| 25 | M | 160 | - |
| 25 | M | 80 | - |
| 22 | M | 640 | - |
| 22 | M | 1,280 | - |
| 29 | M | 320 | - |
| 25 | F | 320 | - |
| 24 | F | 320 | - |
| 34 | M | 640 | - |
| 37 | F | 320 | - |
| 36 | F | - | 16,384 |
| 39 | F | 320 | - |
| 34 | F | 89 | - |
| 36 | F | 1,280 | - |
| 37 | F | 640 | - |
| 42 | M | - | 524,288 |
| 42 | M | - | 524,288 |
| 43 | M | - | 524,288 |
| 47 | F | 640 | - |
| 42 | F | - | 8,192 |
| 54 | M | 1,280 | - |
| 55 | M | - | 32,768 |
| 56 | M | 640 | - |
| 67 | M | - | 131,072 |
| 67 | F | - | 256 |
| 67 | F | - | 256 |
| 68 | F | 320 | - |
| 64 | F | 640 | - |
| 61 | F | 1,280 | - |
| 70 | M | 320 | - |
| 71 | F | - | 16,384 |
| 71 | F | - | 32 |
| 73 | F | - | 512 |
| 76 | F | - | 32 |

할 수 없었다.

2) 10~19세의 남자 각각 6명 총 12명의 혈청 중 항체를 증명할 수 없었다.

3) 20~29세의 남녀 각각 20명 총 40명의 혈청도 항체를 보유한 혈청은 없었다.

4) 30~39세의 남자 혈청 17명중 항체를 갖고 있는 사람은 없었으나 여자 17명중 1명은 1:16, 384의 높은 항체가를 나타내어 전체 34명중 1명만이 양성 (2.9%)이었다.

5) 40~49세의 남자 15명중 3명이 양성이었는데 3명 모두 1: 524,288의 상상밖의 높은 항체가를 나타내었으며 여자는 15명중 2명이 양성이고 항체가는 1:32 와 1:8,186이고 남녀 30명중 5명이 양성 (16.7%)이었다.

6) 50~59세의 남자 각각 17명중 남자 두 사람의 혈청만이 양성이었고 항체가는 1:32,768 과 1:64로 전체 34명중 2명이 양성 (5.9%)이었다.

7) 60~69세의 남자 18명중 한 사람만이 1:131, 072의 항체가를 나타내었고 여자는 18명중 2명이 각각 1:256의 항체가를 나타내어 전체 36명중 3명이 양성 (8.3%)이었다.

8) 70~79세의 남자 17명 모두 음성이었고 여자는 17명중 2명이 1:32, 1명은 1:512, 또 1명은 1:16,384의 항체가를 나타내어 전체 34명중 4명이 양성 (11.8%)이었다.

9) 80세이상의 남녀 각각 3명 총 6명에서는 항체를 증명할 수 없었다.

10) 전체적으로 123명의 남자중 6명이 양성으로 항체보유율은 4.9%, 여자는 123명중 9명이 양성으로 항체보유율이 7.3%, 남녀 총 246명중 15명이 양성으로 항체보유율이 6.1%이었다.

11) 간염 C바이러스의 항원에 대한 항체 양성자중 간염 B바이러스 표면항원에 대한 항체를 보유한 사람은 한 사람도 없었다.

고 찰

B형 간염 바이러스는 전세계적으로 인류의 건강문제에 중요한 영향을 주는 원인의 하나로 급성 및 만성 간염뿐만 아니라 간경변과 원발성 간세포암을 유발하는 것으로 알려져있다 [13]. B형 간염 바이러스는 주로 비경구 경로를 통하여 감염되며 전세계적으로 볼 때 감염의 가장 흔한 형태는 출산시 또는 출산 직후 모체로부터 신생아에게 전파되는 것과 성적 접촉을 통하여 이루어

지는 것으로 알려져 있다. 미국이나 유럽에 비하여 한국을 비롯한 아시아와 아프리카 지역에는 발생률이 높아서 한국 성인들의 60~75%가 간염 B 바이러스에 감염되었다고 한다 [21~22]. 그러나 지 [28] 등은 간염 B 바이러스 표면항원에 대한 성인의 항체 보유율이 1984년에 9.82%, 1985년에 30.75%, 그리고 1986년에 34.40%로 1984년과 1985년 사이에 급격한 증가가 있었다고 보고하였다. 최 [23] 등은 1985년 말부터 1986년 말까지 소아를 대상으로 조사한 결과 37.1%가 항체를 보유하고 있음을, 오 [29] 등은 초중고 학생을 대상으로 조사한 결과 22.34%가 항체를 가지고 있다고 보고하였으며, 이 [30] 등은 직장인을 대상으로 한 조사에서 남자가 46.0%, 여자가 19.1%로 총 34.8%의 사람이 항체를 보유하고 있음을 밝혔다.

본 연구에서는 전자들의 조사에 비하면 검사한 혈청의 숫자가 246개로 적지만 10년 차이의 연령별로, 남녀동수의 혈청을 검사하였고 양성인 경우 항체가를 결정하여 비교하였다. 그 결과 0~86세 123명의 남자중 12명이 항체를 보유하여 9.8%의 양성율을 나타내었고, 여자는 123명중 19명이 양성으로 양성율이 15.4%로 전체 양성율이 12.6%이었으며 남자보다 여자가 양성율이 높았고 10세 이하에서 30%의 양성율을, 10~19세에서는 33.3%로 가장 높았으며 20세후로는 양성율이 낮아지는 추세로 진행하여 70~79세에는 2.9%였고 80세 이상은 혈청숫자가 너무 적은 6개밖에 되지 않았으나 모두 항체를 증명할 수 없었다. 양성혈청들의 항체가의 범위는 1:40-1,280이었다. 지 [28] 등과 이 [30] 등의 성인을 대상으로 한 연구보고와 소아를 대상으로 실시된 조사에서 여자보다 남자에서 항체보유율이 높았으나 오 [29] 등의 연구에서는 중고등학생 모두 남학생들보다 여학생들의 항체보유율이 높았다.

C형 간염 바이러스는 1989년에 발견되어 B형 바이러스에 비하여 연구보고도 매우 적어 한국에서 C형 바이러스에 대한 항체분포에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 신 [31] 등은 1990년 혈액 투석환자들과 매혈자들과 정상인의 혈청내 C형 바이러스에 대한 항체를 조사한 결과 혈액투석 환자들은 9.5%, 매혈자들은 34.6%, 정상인들은 1.5%의 항체양성율을 나타냄을 보고하였고, 정 [32] 등은 만성 간질환자들의 46.2%가 항체를 보유하고 있음을 밝혔고, 황 [33] 등은 간질환자들의

40.7%가, 심 [34] 등은 각종 간질환자들의 12.8%가 항체 보유자들임을 보고하였다.

본 연구에서는 남녀 각각 123명의 혈청을 조사한 결과 남자들은 4.9%, 여자들은 7.3%로 여자군의 항체보유율이 높았으며 전체 246명중 15명이 항체를 보유하여 6.1%의 보유율을 나타내었고 1990년의 보고에 비하여 정상인의 항체보유율이 증가된 것으로 보인다. 본 연구에서 연령별 분포를 보면 30세 이전이나 80세 이후의 사람들의 혈청중에서 C형 바이러스에 대한 항체를 증명할 수 없었다. 실험한 혈청의 숫자가 적은 원인인지 여부는 많은 혈청검사를 해보아야 알 수 있을 것으로 보인다. 항체가가 낮은 것은 1:32-64였으나 가장 높은 것은 1:524,288이며 이처럼 높은 항체가를 보인 혈청들은 40~49세의 15명중 3명으로 나이는 42세가 2명, 43세가 1명이었다. 246명의 혈청중에 31명이 B형 간염 바이러스에 대한 항체를 보유하고, 246명중 15명이 C형 바이러스에 대한 항체를 보유하였으나 B형과 C형 두 가지 바이러스에 대한 항체를 동시에 가지고 있는 사람은 한 사람도 없었다. B형 바이러스 표면항원에 대한 항체 검사는 고정된 닭혈구에 정제된 표면항원을 흡착시킨 것이고 C형 바이러스에 대한 항체검사는 켈라친 입자에 recombinant HCV 항원을 흡착시킨 것인데 이 C형 바이러스에 대한 항체검사 키트가 B형 검사키트보다 감수성과 응집패턴이 훨씬 좋았다. 우리나라에서도 간염뿐만 아니라 여러 질병의 진단키트 제조에 켈라친 입자를 사용하는 방법을 적용하면 좋을 것으로 생각된다.

결 론

1996년 일반적인 생화학적 검사를 위하여 채취된 혈청중 연령별로 선택한 남녀동수의 혈청 246개를 대상으로 혈청내 간염 B 바이러스 및 간염 C 바이러스 항원에 대한 항체유무를 검사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. B형 간염 바이러스 표면 항원에 대한 항체 보유율

9세 이하의 아이들 혈청의 항체 양성율은 30%, 10~19세에서는 33.3%, 20~29세에서는 20%, 30~39세에서는 17.6%, 40~49세에서는 3.3%, 50~59세에서는 5.9%, 60~69세에서는 8.3%, 70~79세에서는 2.9%의 양성율을 나타내었으나

80~86세에서는 항체를 증명할 수 없었으며, 전체적으로 남자 123명중 12명이 양성으로 항체보유율은 9.8%이었고, 여자 123명중 19명이 양성으로 항체 양성율은 15.4%로 남자보다 높았으며 남녀 전체 항체보유율은 12.6%이었다.

2. C형 간염 바이러스 C22-3, C200 항원에 대한 항체 보유율

30세 미만의 사람들 혈청에서는 항체를 증명할 수 없었고, 30~39세에서의 항체양성율은 2.9%, 40~49세에서는 16.7%의 양성율을 보였고 그중 3혈청은 1:524,288의 높은 항체가를 나타내었다. 50~59세에서는 5.9%, 60~69세에서는 8.3%, 70~79세에서는 11.8%의 양성율을 나타내었고, 80세 이상에서는 항체를 증명할 수 없었다. 전체적으로 남자 123명중 6명이 양성으로 4.9%, 여자는 123명중 9명이 양성으로 7.3%의 양성율을 보여 남자보다 여자가 항체 양성율이 높았으며 남녀 전체의 항체보유율은 6.1%이었다.

3. B형 간염 바이러스와 C형 바이러스의 항원에 대한 항체를 동시에 보유한 사람은 한 사람도 없었다.

참 고 문 헌

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH: Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 182: 1026, 1973.
2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S: A "New" antigen in leukemia sera. *JAMA* 191: 541, 1965.
3. Tiollais M, Pourcel C, Dejean A: The hepatitis B virus. *Nature* 317: 489, 1985.
4. Rizzetto M, Canese MG, Arico S: Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 18: 997, 1977.
5. Rizzetto M: The delta agent. *Hematology* 3: 729, 1983.
6. Karayiannis P, Saldanha J, Monjardino J: Prevention and treatment of hepatitis delta virus infection. *Prog Clin Biol Res* 364: 377-383, 1991.
7. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 292: 767, 1975.
8. Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet* 2: 241-246, 1974.
9. Kuo G, Choo QL, Alter HJ: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 262-264, 1989.
10. Reyers GR, Purdy MA, Kim JP: Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: 1335-1339, 1990.
11. Gust ED, Purcell RH: waterborne non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 156: 630, 1987.
12. Hsu HH, Feistone SM, Hoofnagle: Acute hepatitis. p.1136-1153. *In* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed) *Mandell's Infectious Diseases. Principles and practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone Inc. 1995.
13. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective of 22, 707 men in Taiwan, *Lancet* 2: 1129, 1981.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ: Isolation of a cDNA clone from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 329-332, 1989.
15. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 264: 2231-2235, 1990.
16. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC: Hepatitis B: Evolution epidemiology and implication for control. *Semin Liver Dis* 11: 84-92, 1992.
17. Saito I, Miyamura T, Dhbayashi A: Hepatitis V virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Prog Natl Acad Sci* 87: 6547-6549, 1990.
18. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S: A high prevalence of antibody to hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 67: 429-433, 1991.
19. Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A: Hepa-

- titis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *JAMA* 265: 1974-1976, 1991.
20. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F: Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A case-controlled study. *Ann Intern Med* 115: 97-102, 1992.
 21. Kim Kyong H, Shin Kwang S, Choi Chund H, Park Kyung N: Serologic Marker Tests of Hepatitis B Virus among 700 personells of Korea Green Cross Corp., Seoul. *J Kor Soc Virol* 13: 35-41, 1983.
 22. Kim, Sang I, Han, Kyou S, Cho, Han I, Kim Hwan K, Kim, Byung K, Oh, Young C, Cho, Myung J: A follow-up study on the HBsAg and Anti-HBsAg. *J Korean Med Assoc* 32: 628-633, 1989.
 23. Choi Young H, Choi Chul S, Yang Yong T: Positivity by age of Hepatitis B Virus Surface Antigen (HBsAg) and Anti-HBs Antibody in Korean Children. *J Kor Soc Virol* 17: 117-126, 1987.
 24. Park, Mahn H, Kim, Sung J, Gu, Man B, Jung, Kyong H, Song, Hee B, Park, Kyong N, Kim, Kyong H: Studies on the Yeast-Derived Hepatitis B Vaccine. *J Kor Soc Virol* 18: 11-19, 1988.
 25. Petre J, Van Wijnendaele F, DeNeys B: Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells. *Postgrad Med J* 63 (suppl 2): 73-81, 1987.
 26. Hauser P, Thomas HC, Walter J: Induction of neutralizing antibodies in chimpanzees and humans by a recombinant yeast-derived hepatitis virus surface antigen particle. p 1031-1037, *In* Zuckerman AJ, (ed.) *Viral hepatitis and liver disease*. Alan R Liss, New York, 1988
 27. Catterall AP, Murray-Lyon IM: Strategies for hepatitis B immunization. *Gut* 33: 576-579, 1992.
 28. Chi Hye W Kim Sei J: The Follow up Study of HBsAg and Anti-HBs positivites in the Bank workers. *Kor J Gastroenterology* 20: 330-338, 1988.
 29. Oh Eun A and Joung Nam K: A Survey HBsAg and Anti-HBs Positivites Among 173,342 primary, middle and high school students in Kwangju City and Chonnam Province. *Kor J Gastroenterology* 22: 825-830, 1990.
 30. Lee Soo K, Choi Chul S, Chung Sang I, Yang Yong T: Prevalence of antibodies against hepatitis viruses (HAV, HBV and HCV) and seroconversion of HBsAb and HBsAg in vaccinees. *J Kor Soc Virol* 21: 151-161, 1991.
 31. Shin Hak K, Yoon Jae D, Park Keun Y, Kim Moon B, Chung Yeon H, Suh Soon D, Yong Koon H, Lee Sung W: Studies on seroprevalence of anti-HCV in Korea, 1990. *J Kor Soc Virol* 20: 193-203, 1990.
 32. Chung Kyu W, Sun Hee S, Chung Whan K, Shin Ho K, Park Choong K, Di Bisceglie A, Waggoner Jm Hoofnagle J: A preliminary report on the prevalence of type C hepatitis in Korea. *Kor J Int Med* 38: 750-753, 1990.
 33. Hwang Yi S, Kim Young K, Kim Ho J, Kim Byung H, Chang Young W, Lee Jung I, Chang Rhin: The prevalence rate of antibody to hepatitis C virus (anti-HCV) in patients with HBsAg negative or positive various liver disease. *Kor J Int Med* 42: 359-365, 1992.
 34. Shim Sang K, Lee Jae K, Shin Won H, Choi Jin H, Lee Sam C, Kim Young C, Choi Jin H: Prevalence of Hepatitis C virus antibody (anti-HCV) in various liver diseases. *Kor J Int Med* 42: 458-466, 1992.