

소아의 만성 B형 간염: 새로운 병리조직학적 분류와 임상 소견의 상관 분석

서울대학교 의과대학 소아과학교실, ¹병리학교실

이선영 · 고재성 · 김종재¹ · 장자준¹ · 서정기

Chronic HBV Infection in Children: The histopathologic classification and its correlation with clinical findings

Seon Young Lee, M.D., Jae Sung Ko, M.D., Chong Jai Kim, M.D.¹
Ja June Jang, M.D.¹ and Jeong Kee Seo, M.D.

Department of Pediatrics and ¹Pathology, College of Medicine Seoul National University

Objective: Chronic hepatitis B infection (CHB) occurs in 6% to 10% of population in Korea. In ethnic communities where prevalence of chronic infection is high such as Korea, transmission of hepatitis B infection is either vertical (ie, by perinatal infection) or by close family contact (usually from mothers or siblings) during the first 5 years of life. The development of chronic hepatitis B infection is increasingly more common the earlier a person is exposed to the virus, particularly in fetal and neonatal life. And it progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, especially in severe liver damage and perinatal infection. Histopathology of CHB is important when evaluating the final outcomes. A numerical scoring system which is a semiquantitatively assessed objective reproducible classification of chronic viral hepatitis, is a valuable tool for statistical analysis when predicting the outcome and evaluating antiviral and other therapies.

In this study, a numerical scoring system (Ludwig system) was applied and compared with the conventional histological classification of De Groute. And the comparative analysis of clinical findings, family history, serology, and liver function test by histopathological findings in chronic hepatitis B of children was done.

Methods: Ninety nine patients [mean age=9 years (range=17 months to 16 years)] with clinical, biochemical, serological and histological patterns of chronic HBV infection included in this study. Five of these children had hepatocellular carcinoma. They were 83 male and 16 female children. They all underwent liver biopsies and histologic evaluation was performed by one pathologist. The biopsy specimens were classified, according to the standard criteria of De Groute as follows: normal, chronic lobular hepatitis (CLH), chronic persistent hepatitis (CPH), mild to severe chronic active hepatitis (CAH), or active cirrhosis, inactive cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC). And the biopsy specimens were also assessed and scored semiquantitatively by the numerical scoring

접수 : 1998년 8월 31일, 승인 : 1998년 9월 8일

책임저자 : 서정기, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02) 760-3468, Fax: 02) 743-3455

이 논문은 1995년도 서울대학교병원 연구비(02-1995-108-0) 지원에 의해 이루어진 것임

Ludwig system. Serum HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgG, IgM), and HDV were measured by radioimmunoassays.

Results: Male predominated in a proportion of 5.2 : 1 for all patients. Of 99 patients, 2 cases had normal, 2 cases had CLH, 22 cases had CPH, 40 cases had mild CAH, 19 cases had moderate CAH, 1 case had severe CAH, 7 cases had active cirrhosis, 1 case had inactive cirrhosis, and 5 cases had HCC. The mean age, sex distribution, symptoms, signs, and family history did not differ statistically among the different histologic groups. The numerical scoring system was correlated well with the conventional histological classification. The histological activity evaluated by both the conventional classification and the scoring system was more severe as the levels of serum aminotransferases were higher. In contrast, the levels of serum aminotransferases were not useful for predicting the degree of histologic activity because of its wide range overlapping. When the histological activity was more severe and especially the cirrhosis more progressing, the prothrombin time was more prolonged. The histological severity was inversely related with the duration of seroconversion of HBeAg.

Conclusions: The histological activity could not be accurately predicted by clinical and biochemical findings, but by the proper histological classification of the numerical scoring system for the biopsy specimen. The numerical scoring system was correlated well with the conventional histological classification, and it seems to be a valuable tool for the statistical analysis when predicting the outcome and evaluating effects of antiviral and other therapies in chronic hepatitis B in children.

(J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 1: 56~78)

Key Words: Chronic hepatitis B, Histopathology, Scoring system

서 론

만성간염은 간에 염증반응이 6개월이상 지속되는 상태로서 임상적으로 간기능검사의 이상소견과 병리조직학적으로 간조직의 만성염증소견을 관찰할 수 있다¹⁻⁴⁾. 이는 전통적으로 병리조직학적으로 원인에 관계없이 만성 소염성 간염(CLH), 만성 지속성 간염(CPH), 만성 활동성 간염(CAH)으로 분류되어 왔으며¹⁻⁷⁾, 우리나라를 포함하여 B형 간염 바이러스 유병율이 높은 나라는 B형 간염 바이러스가 만성간염의 주요 원인이다^{1,8)}.

만성 B형 간염은 병의 경과 동안 여러 종류의 조직 소견을 관찰할 수 있는데, 이의 경과는 3단계로 나누어 볼 수 있다. 첫째는 혈청에 HBeAg과 높은 HBV-DNA치가 나타나며 바이러스 복제가 심

한 면역 내성(immune tolerance) 시기로 이때의 병리소견은 정상이거나, 경도의 만성 활동성 간염, 만성 소염성 간염, 혹은 만성 지속성 간염 소견을 보인다. 둘째는 면역 제거(Immune clearance)시기로 이때에는 HBeAg이 결국 anti-HBe로 전환되어 가며, 병리조직 소견은 심한 간소염의 염증을 동반한 중증의 만성 활동성 간염 소견을 보인다. 셋째로 바이러스 복제가 없거나, 경한 시기로 이때에는 anti-HBeAg이 양성이고, 혈청 HBV DNA가 측정되지 않으며, 병리조직 소견은 만성 지속성 간염 소견을 보이거나, 이미 간경화로 진행된 소견을 볼 수 있다. 그 외에도, 바이러스의 재활성화 혹은 다른 바이러스의 중복감염 시기가 있을 수 있고, 이때에는 만성 활동성 간염 혹은 만성 소염성 간염의 소견을 볼 수 있다⁹⁻¹¹⁾. 대개 만성 지속성 간염과 만성 소염성 간염은 비진행성 간염으로 진행

성인 만성 활동성 간염보다 상대적으로 좋은 예후를 가지는데^{1~4,6,7,9,12~17)} 이는 바이러스 복제상 그리고 중복감염여부 등이 함께 고려되어야 한다.^{1,3,4,9,10,16~20)}.

만성 B형 간염의 경과에 대한 지식 발달과 함께 새로운 항바이러스제제의 대조된 치료시도에 측면하여, 진단 및 예후의 평가 뿐 아니라 치료여부의 결정 및 치료 효과의 평가를 위해서 만성간염의 분류는 필수적이며^{1~4,9)} 좀 더 객관적이고 포괄

적인 새로운 접근의 필요성이 있다. 앞으로의 만성간염의 분류는 더 많은 논의가 되어야 하겠지만, 최근 반정량적으로 표현하는 방법이 제시되어 이용되고 있다⁹⁾.

우리나라의 만성 B형 간염의 빈도는 전 인구의 6% 내지 10%로 높아^{8,21~23)}, 수직감염이나 가족감염에 의한 소아의 만성 B형 간염의 빈도도 높을 것으로 추정된다^{24,25)}. B형 간염은 초기감염의 나이가 어릴수록 만성화^{1,26,27)}뿐 아니라, 간경변 및 간세포암으로 진행될 가능성이 많은데^{1,25~33)}, 우리나라 소아의 만성 B형 간염에 대한 연구는 아직 부족한 상태이고, 특히 병리조직학적 고찰은 아직 거의 없는 상태이다.

이에 저자들은 점수로 평가한 반정량적 분류 방법과 현재의 분류법과의 연관성을 밝히고, 좀 더 객관적으로 예후를 예견하고 형태학적 변화를 감시하는 유용한 방법임을 소개하고자 하였다. 또한 병리조직형을 중심으로 한 임상소견, 가족력, 혈청 및 간기능 검사 소견을 비교분석하여 이의 연관성을 조사하였다.

대상 및 방법

6개월이상 지속된 양성의 HBsAg과 비정상

Table 1. Staging of Chronic Hepatitis

Staging terminology		
Semiquantitative	Descriptive	Criteria
0	No fibrosis	
1	Portal fibrosis	Fibrous portal expansion
2	Periportal fibrosis	Periportal or rare portal-portal septa
3	Septal fibrosis	Fibrous septa with architectural distortion; no obvious cirrhosis
4	Cirrhosis	Cirrhosis

Table 2. Grading of Disease Activity in Chronic Hepatitis*

Grading terminology		Criteria	
Semiquantitative	Descriptive	Lymphocytic	Lobular inflammation and necrosis
0	Portal inflammation only; no activity	None	None
1	Minimal	Minimal, patchy	Minimal; occasional spotty necrosis
2	Mild	Mild; involving some or all portal tracts	Mild; little hepatocellular damage
3	Moderate	Moderate; involving all portal tracts	Moderate; with noticeable Hepatocellular change
4	Severe	Severe; may have bridging fibrosis	Severe; with prominent diffuse Hepatocellular damage

*When a discrepancy exists between criteria, the more severe lesion determine the grade

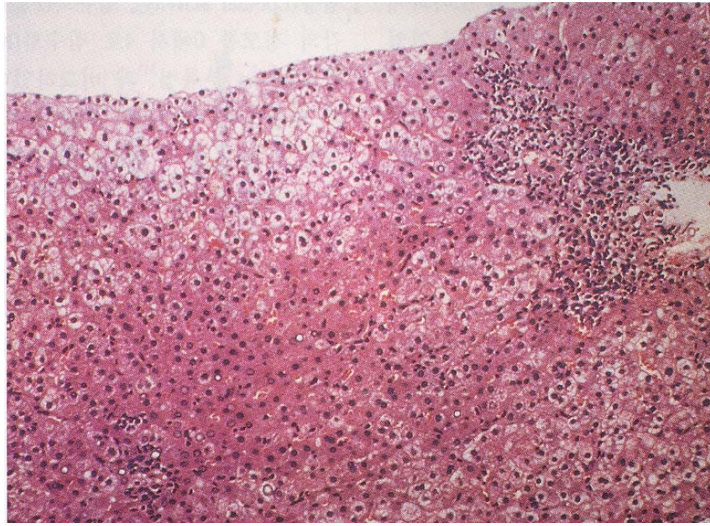


Fig.1. Chronic persistent hepatitis in a 11-year-old girl. The lobular architecture is normal, and there is little cellular infiltrate or necrosis. An increase in inflammatory cells is seen within the portal triads. Limiting plates are preserved, although a few lymphocytes spill into the parenchyma. There is no evidence of piecemeal necrosis and fibrosis (H & E, ×100).

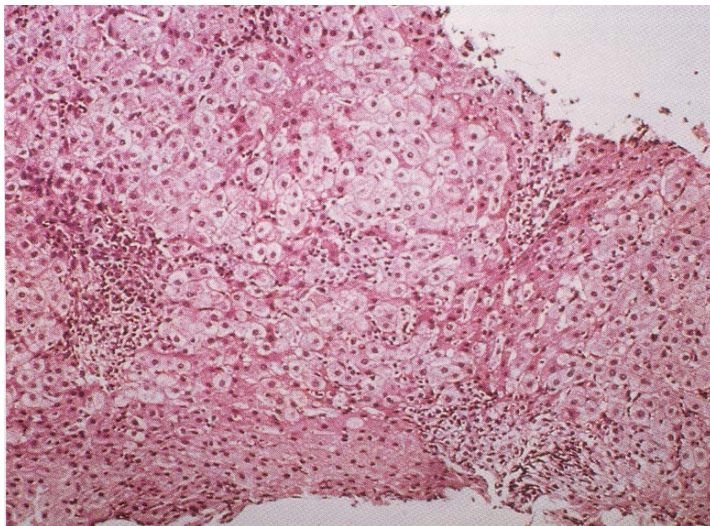


Fig. 2. Moderate chronic active hepatitis in a 7-year-old boy. Portal triads are greatly expanded with chronic inflammatory cell infiltrates that erode the limiting plate. Inflammation extends from the portal tract into the lobule, and there is piecemeal necrosis. Hepatocytes are swollen and rounded in the zone of piecemeal zones. Trapped periportal hepatocytes are seen. Lobular architecture remains intact (H & E, ×100).

transaminase치를 주 소로 서울대학교병원 소아과에 입원하여, 간조직 생검으로 확진된 만성 B형 간염 환자 99명을 대상으로 병리조직 소견과 병록지 고찰을 시행하였다. 여기에는 만성 B형 간염과 관련된 간세포암으로 진단 받은 환자 5명을 포함하였다. B형 간염 표식자로는 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc(IgG, IgM), HDV를 방사면역측정(radioimmunoassay)을 이용하여 검사하였다. 간생검조직은 Hematoxylin-eosin 염색, periodic acid-Schiff(PAS) 염색, diastase-PAS 염색, Masson's trichrome 염색과, reticulin 염색을 시행하였다. 각 조직은 전통적인 De Groute 분류³⁴⁾를 좀 더 세분하여, 정상 조직 소견(Normal), 만성 소엽성 간염(CLH), 만성 지속성 간염(CPH)(Fig. 1), 경도, 중등도, 고도의 만성 활동성 간염(CAH)(Fig. 2) 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염(Active cirrhosis)(Fig. 3), 간경변증(Inactive cirrhosis)으로 분류하였고, 또한 병리조직학적 변화를 문맥강 및 문맥강 주변의 염증(Portal/Periportal activity)과, 간소엽내

염증(Lobular activity), 섬유화(Fibrosis)로 나누어 각각의 정도를 0에서 4로 점수화(Numerical scoring)한 Ludwig 분류법³⁵⁾과 비교하였다. 두 분류법 간의 연관성과, 병리조직 소견에 따른 빈도, 연령 및 성별 분포, 임상적 특징, 생화학적 및 혈청학적 검사 소견을 비교 조사하였다. 또한 간세포암 5례는 따로 분류하여 임상적 고찰을 시행하였다.

통계학적 방법은 one-way ANOVA, Chi-square, Correlation analysis, Kaplan-Meier법과 Log-Rank법을 사용하였고, P값이 0.05 미만일 경우 통계학적 의미가 있다고 정의하였다.

결 과

1. 병리조직형별 성별 및 연령 분포

총 99례 중 남아 83례, 여아 16례였고, 연령별 분포는 1년 5개월에서 16년 4개월까지였으며, 평균연령은 9.4 ± 3.6 세이었다(Fig. 4). 병리조직형별

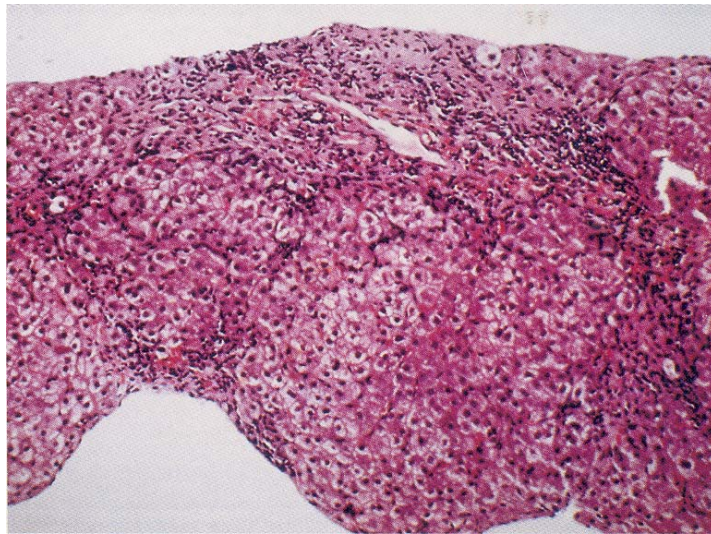


Fig. 3. Active cirrhosis in a 8-year-old boy. Dense fibrous bridges evolved from previous zones of parenchymal cell collapse. There is extensive fibrosis and architectural distortion. The outline of the nodule is blurred by piecemeal necrosis and there are abundant inflammatory cells(H & E, $\times 100$).

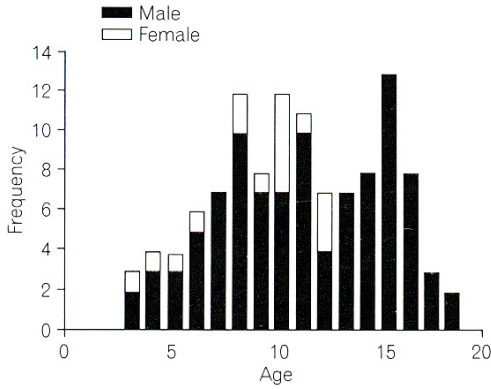


Fig. 4. Age and sex distribution in chronic hepatitis B.

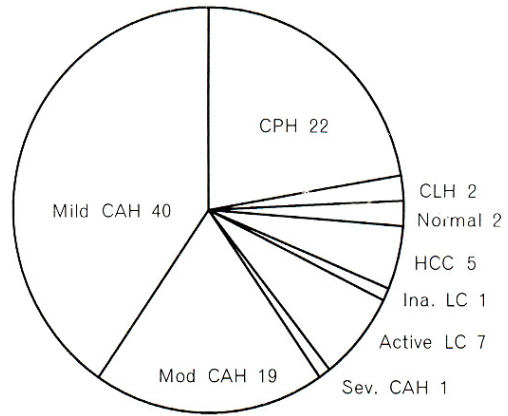


Fig. 5. Distribution of pathologic type.

Table 3. Distribution by Pathologic Type and Age

	TOTAL	1-6yrs	6-10yrs	10-15yrs	>=15yrs
Normal	2		1	1	
CLH	2		1	1	
CPH	22	4	10	7	1
Mild CAH	40	8	15	15	2
Moderate CAH	19	2	11	5	1
Severe CAH	1			1	
Active cirrhosis	7	2	2	3	
Inactive cirrhosis	1			1	
HCC	5		2	3	
TOTAL	99	16	42	37	4

평균연령은 정상 조직 소견은 12.0±3.1세, 만성 소엽성 간염은 11.2±4.4세, 만성 지속성 간염은 8.9±3.6세, 경도 만성 활동성 간염은 9.3±3.9세, 중등도 만성 활동성 간염은 9.0±3.4세, 고도 만성 활동성 간염은 14.5세, 간경변을 동반한 만성 활동성 간염은 9.2±4.3세, 간경변증은 12.9세였고, 간세포암은 10.4±3.1세였다. 병리조직형별 연령 및 성별 분포에는 차이가 없었다(Table 3, Fig. 1).

2. 병리조직학적 분석

병리조직형별 분포는 정상 조직 소견 2례, 만성 소엽성 간염 2례, 만성 지속성 간염 22례, 경도 만성 활동성 간염 40례, 중등도 만성 활동성 간염 19

례, 고도 만성 활동성 간염 1례, 간경변을 동반한 만성 활동성 간염 7례, 간경변증 1례, 간세포암 5례였다(Fig. 5). 점수로 평가한 반정량적 분류 방법과 전통적인 분류법은 잘 연관되어 조직 소견이 심할수록 점수가 높은 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 6). 그러나 간경화의 경우는 연관성이 떨어져서, 간조직내 염증과 섬유화는 따로 분리하여 평가하거나, 섬유화의 중량이 필요함을 알 수 있었다.

3. 임상 소견

간세포암을 제외한 94례 중 66례(70%)가 신체검사서 우연히 발견된 경우였으며, 2례는 전신 부종이 주소로서 B형 간염과 관련된 막성 사구체 신

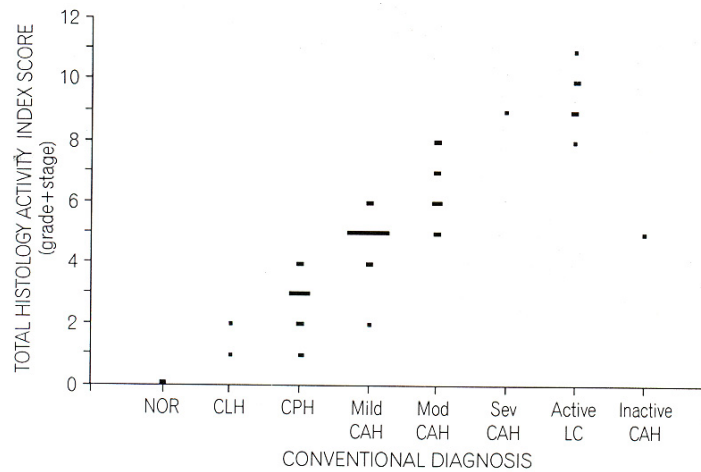


Fig. 6. Comparison of conventional readings for liver biopsy specimens with total histology activity index scores in 94 liver biopsies.

Table 4. The Mean Values of the Scores for Portal/Periportal activity(P/P), Lobular activity(L), Fibrosis and Cirrhosis(F), and the Total Score(including all three categories) of 94 Liver Biopsies Correlated to Conventional Histological Classification

Conventional histological classification	No.	Scores (means)			
		Total	P/P	L	F
Normal	2	0	0	0	0
CLH	2	1.5	0	1.5	0
CPH	22	2.8	1.0	1.4	0.4
Mild CAH	40	5.0	2.0	2.0	1.0
Moderate CAH	19	6.5	2.8	1.9	1.7
Severe CAH	1	9.0	4.0	3.0	2.0
Active cirrhosis	7	9.4	3.1	2.7	3.6
Inactive cirrhosis	1	5.0	1.0	0	4.0

염이 동반되어 있었다. 그 외는 비특이적 간염증상을 주소로 내원하여 진단되었다. 내원시 임상 증상으로는 이피로성 31례(33%), 식욕부진 20례(21%), 오심 10례(11%), 구토 4례(4%), 복통 8례(9%), 복부팽만 1례(1%), 체중감소 4례(4%), 발열 5례(5%), 진한 소변색 2례(2%), 황달 1례(1%), 비출혈 3례(3%), 부종 2례(2%), 혈뇨 1례(1%) 등이 있었고, 이학적 소견으로는 간장비대 30례(32%), 비장비대 8

례(9%), 우측 상복부통 8례(9%)가 있었다. 병리조직형별 임상증상, 이학적 소견, 및 그 빈도에는 차이가 없었다(Table 5).

4. 가족력

총 99례중 가족력상 어머니에 B형 간염의 병력이 있는 경우가 54례, 아버지가 12례, 형제들의 경우가 25례 있었으며, 그 외의 동거 가족에서 가족

Table 5. Association between Clinical Manifestation on Admission and Pathologic Type

TOTAL (n=94)	normal (n=2)	CLH (n=2)	CPH (n=22)	mild CAH (n=40)	moderate CAH(n=19)	severe CAH(n=1)	active cirrhosis (n=7)	inactive cirrhosis (n=1)
Symptom								
(+) 46(49%)	0	1	12	16	11	1	4	1
(-) 48(51%)	2	1	10	24	8	0	3	0
Physical findings								
(+) 39(41%)	0	1	10	14	8	1	4	1
(-) 55(59%)	2	1	12	26	11	0	3	0

Symptom: easy fatigability, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, abdominal distension, jaundice, weight loss, fever, edema, dark urine, hematuria, epistaxis

Physical findings: hepatomegaly, splenomegaly, hepatic tenderness

Table 6. Association between Maternal History of HBsAg(+) and Pathologic Type

TOTAL (n=99)	Normal (n=2)	CLH (n=2)	CPH (n=22)	mild CAH (n=40)	moderate CAH (n=19)	severe CAH (n=1)	active cirrhosis (n=8)	inactive cirrhosis (n=1)	HCC (n=5)
Maternal History									
(+) 54(55%)	0	2	11	23	10	0	2	1	5
(-) 45(45%)	2	0	11	17	9	1	5	0	0

력이 있는 경우는 17례 있었고, 가족력이 없는 경우는 28례였다. 가족 중 간경화가 있는 경우는 9례였고, 간세포암도 2례에서 있었다. 어머니가 만성 활동성 간염으로 사망한 례가 1례 있었고, 형제가 전격성 간염으로 사망한 경우도 1례 있었다. 병리조직형별 가족력에는 차이가 없었다(Table 6).

5. 간기능 검사 소견

혈청 빌리루빈치의 평균은 0.6±0.4 mg/dl이었고, 병리조직형별로는 정상 조직 소견시 0.7±0.4 mg/dl, 만성 소염성 간염시 0.3±0.0 mg/dl, 만성 지속성 간염시 0.6±0.3 mg/dl, 경도 만성 활동성 간염시 0.7±0.4 mg/dl, 중등도 만성 활동성 간염시 0.6±0.3 mg/dl, 고도 만성 활동성 간염시 2.0 mg/dl 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염시 0.4±0.1 mg/dl, 간경변증시 1.3 mg/dl로, 고도의 만성 활동

성 간염시 의미있게 높았다(Fig. 7a). 혈청 콜레스테롤치는 평균 156±31 mg/dl이었고, 병리조직형별로는 고도의 만성 활동성 간염시 86 mg/dl로 낮았으나, 각 군간에 통계적인 차이는 없었다. 혈청 총단백, 혈청 알부민, alkaline phosphatase 평균치는 각각 7.1±0.5 g/dl, 4.5±0.5 g/dl, 284±87 U/L이었고, 각 군간에 차이는 없었다. ALT의 평균은 215±221 U/L이고, 병리조직형별로는 정상 조직 소견시 45±25 U/L, 만성 소염성 간염시 24±16 U/L, 만성 지속성 간염시 157±187 U/L, 경도 만성 활동성 간염시 212±166U/L, 중등도 만성 활동성 간염시 253±195 U/L, 고도 만성 활동성 간염시 1510 U/L 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염시 260±140 U/L, 간경변증시 33 U/L로, 조직 염증소견이 심할수록 높은 것을 알 수 있었고, 통계적으로도 P값이 0.0001로 각 군간에 차이를 보였다.

Table 7. Biochemical Data at Biopsy by Pathologic Type

	Total bilirubin (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
Normal(n=2)	0.7±0.4	193±5	7.4±0.1	4.4±0.4
CLH(n=2)	0.3±0.0	141±2	6.4±0.8	4.7±0.4
CPH(n=22)	0.6±0.3	154±20	7.0±0.4	4.6±0.5
mild CAH(n=40)	0.7±0.4	157±32	7.2±0.5	4.4±0.6
moderate CAH(n=19)	0.6±0.3	166±32	7.1±0.6	4.5±0.4
severe CAH(n=1)	2.0	86	6.8	3.8
active cirrhosis(n=7)	0.4±0.1	139±45	7.5±0.6	4.2±0.6
inactive cirrhosis(n=1)	1.3	146	7.1	3.9
Total	0.6±0.4	156±31	7.1±0.5	4.5±0.5
p-value	0.0007	0.077	0.19	0.32

	Alkaline phosphatase(U/L)	Transaminase(U/L)	
		AST	ALT
Normal	235±16	37±7	45±25
CLH	301±88	30±8	24±16
CPH	280±65	99±109	157±187
mild CAH	275±72	147±141	212±166
moderate CAH	298±97	178±125	253±195
severe CAH	162	1030	1510
active cirrhosis	340±169	220±108	260±140
inactive cirrhosis	267	37	33
Total	284±87	151±158	215±221
p-value	0.48	0.0001	0.0001

AST의 평균은 151±158 U/L이고, 병리조직형별로는 정상 조직 소견시 37±7 U/L, 만성 소엽성 간염시 30±8 U/L, 만성 지속성 간염시 99±109 U/L, 경도 만성 활동성 간염시 147±141 U/L, 중등도 만성 활동성 간염시 178±125 U/L, 고도 만성 활동성 간염시 1030 U/L 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염시 220±108 U/L, 간경변증시 37 U/L이었다. 조직 염증소견이 심할수록 높은 것을 알 수 있었고, 통계적으로도 P값이 0.0001로 각 군간에 차이를 보였다. 그러나 각 병리조직형별로 중복되는 부분이 많아 AST, ALT치로 조직형을 예측하는 것은 어려웠다(Table 7, Fig. 7b-7c).

반정량적 방법에 의한 분류와 간기능 검사치와의 관계를 보면, 혈청 빌리루빈은 간조직내의 염증이 증가할수록 증가하고, 섬유화가 진행될수록 감소하는 것을 관찰할 수 있었으나, 통계적 유의성은 없었다. 혈청콜레스테롤은 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 감소하는 것을 관찰하였으나, 이도 통계적 유의성은 없었다. 혈청 알부민은 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 감소하는 것을 관찰하였고, 특히 섬유화가 진행할수록 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다(P=0.01). 혈청 총 단백질은 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 증가하는 것을 관찰하였다. 결과적으로 이는 간조직소

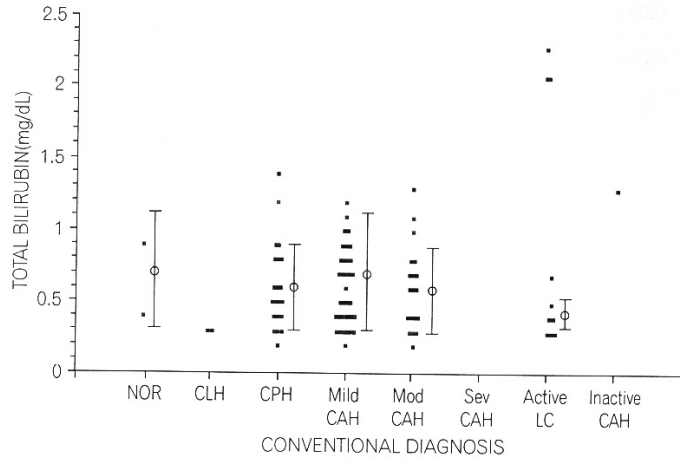


Fig. 7a. Comparison of level of bilirubin with conventional histological classification.

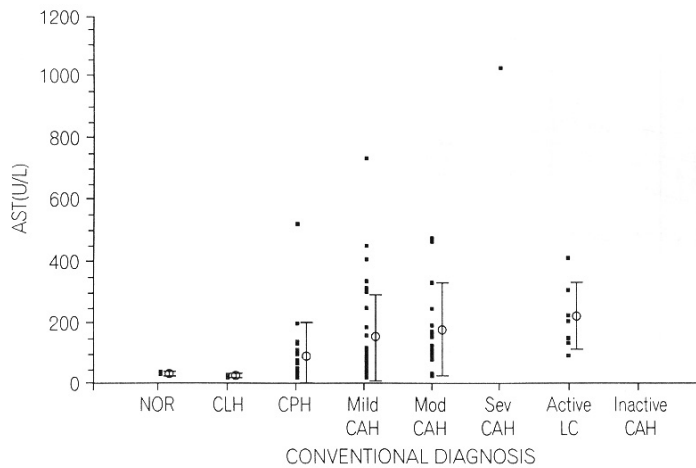


Fig. 7b. Comparison of level of AST with conventional histological classification.

견이 심할수록 글로불린이 증가하는 것임을 알 수 있었다. ALT, AST는 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 유의하게 증가하는 것을 관찰하였다($P < 0.001$)(Fig. 4).

6. 혈액응고 검사 소견

Prothrombin time의 평균은 $85 \pm 15\%$ 이고, 병리조

직형별로는 정상 조직 소견시 $90 \pm 14\%$, 만성 소엽성 간염시 $90 \pm 14\%$, 만성 지속성 간염시 $85 \pm 13\%$, 경도 만성 활동성 간염시 $87 \pm 15\%$, 중등도 만성 활동성 간염시 $86 \pm 11\%$, 고도 만성 활동성 간염시 75% 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염시 $67 \pm 20\%$, 간경변증시 54% 이었다. 조직형이 심할수록 유의하게 길어졌고, 특히 간경화가 진행될수록

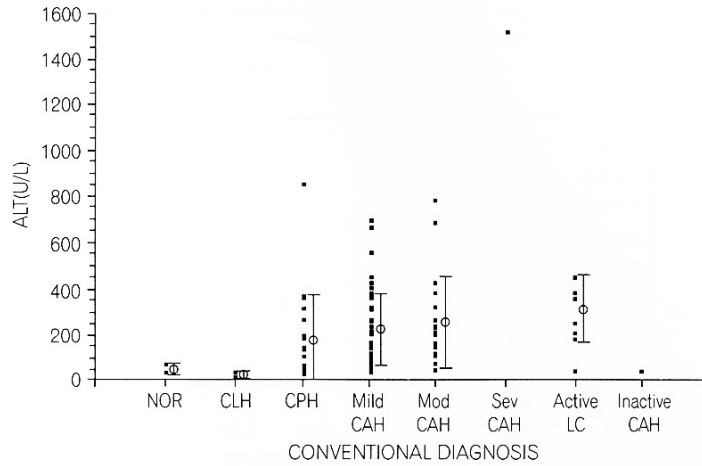


Fig. 7c. Comparison of level of ALT with conventional histological classification.

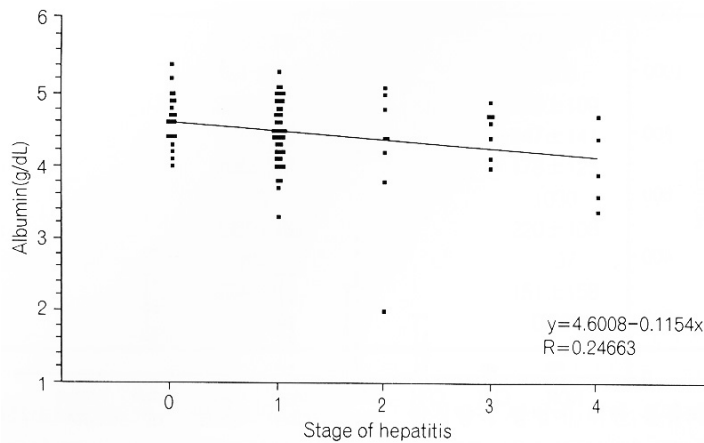


Fig. 8a. Comparison of level of albumin with scores of fibrosis.

나빠지는 것을 관찰할 수 있었다. 통계적으로도 P 값이 0.031로 각 군간에 차이를 보였다(Fig. 9). APTT(activated partial thromboplastin time)의 평균은 33±9초이고, 병리조직형별로는 정상 조직 소견시 39±4초, 만성 소엽성 간염시 36±4초, 만성 지속성 간염시 32±5초, 경도 만성 활동성 간염시 33±5초, 중등도 만성 활동성 간염시 31±4초, 고도 만성 활동성 간염시 31초 및 간경변을 동반한

만성 활동성 간염시 42±28초, 간경변증시 43초이었다. 이도 조직형이 심할수록 길어지는 것을 관찰할 수 있었으나, 통계적유의성은 없었다(Table 8).

반정량적 방법에 의한 분류와의 관계를 보면, Prothrombin time과 APTT는 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 길어지는 것을 관찰하였으나, 통계적 유의성은 없었다.

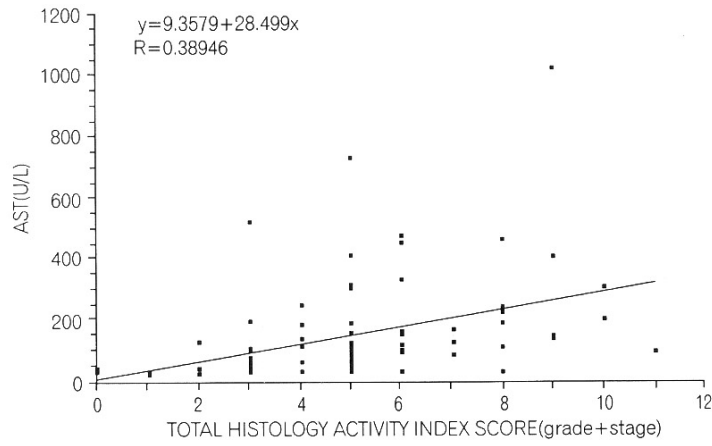


Fig. 8b. Comparison of level of AST with total histology activity index scores.

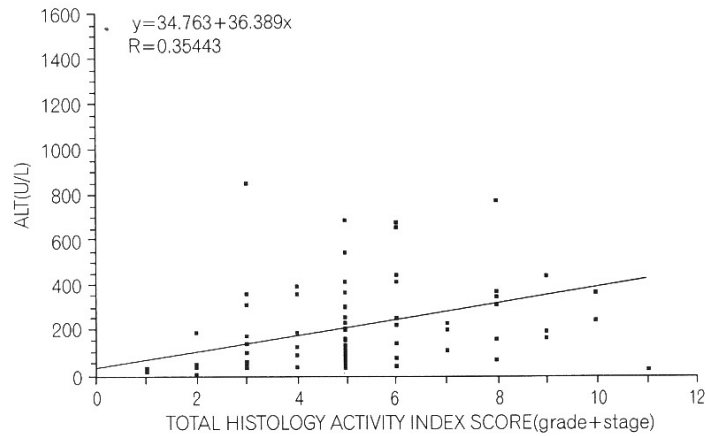


Fig. 8c. Comparison of level of ALT with total histology activity index scores.

7. B형 간염 바이러스 표식자의 변화

IgM anti-HBc는 검사가 이루어진 80명 중 1명에서만 양성이었다, 이 환자의 조직 소견은 만성 지속성 간염이었다. HDV는 검사가 이루어진 83명 중 양성인 경우는 한례도 없었다. HBeAg은 간생검 당시 81례에서 양성이었다고, 이후 평균 41.8±31.3개월간 추적 중에 HBeAg 음전을 보인 경우는 50례가 있었다. 1년 음전율은 37%였다. HBeAg 음

전을 보인 경우 50례의 병리조직형별 분포 및 음전될 때까지의 기간은 정상 조직 소견 1례에 28개월, 만성 소엽성 간염시 1례에 43개월, 만성 지속성 간염 12례에 20.2±16.5개월, 경도 만성 활동성 간염 19례에 16.9±16.1개월, 중등도 만성 활동성 간염 11례에 10.0±5.5개월, 고도 만성 활동성 간염 1례에 11.0개월 및 간경변을 동반한 만성 활동성 간염 5례에 9.4±4.6개월 이었고, 병리조직형이 심할수록 음전시까지의 기간이 짧은 것을 관찰할

Table 8. Association between Bleeding Tendency and Pathologic Type

	Prothrombin time (%)	Partial thromboplastin time(sec.)
Normal	90±14	39±4
CLH	90±14	36±4
CPH	85±13	32±5
mild CAH	87±15	33±5
moderate CAH	86±11	31±4
severe CAH	75	31
active cirrhosis	67±20	42±28
inactive cirrhosis	54	43
Total	85±15	33±9
p-value	0.031	0.20

Table 9. The Rate and Duration of Seroconversion of HBeAg by Pathologic Type

	Seroconversion of HBeAg	Duration of seroconversion (mo.)
Normal(n=2)	1/2	28.0
CLH(n=2)	1/1	43.0
CPH(n=22)	12/21	20.2±16.5
mild CAH(n=40)	19/34	16.9±16.1
moderate CAH(n=19)	11/16	10.0±5.5
severe CAH(n=1)	1/1	11.0
active cirrhosis(n=7)	5/5	9.4±4.6
inactive cirrhosis(n=1)	0/1	
Total	50/81	16.0±14.0

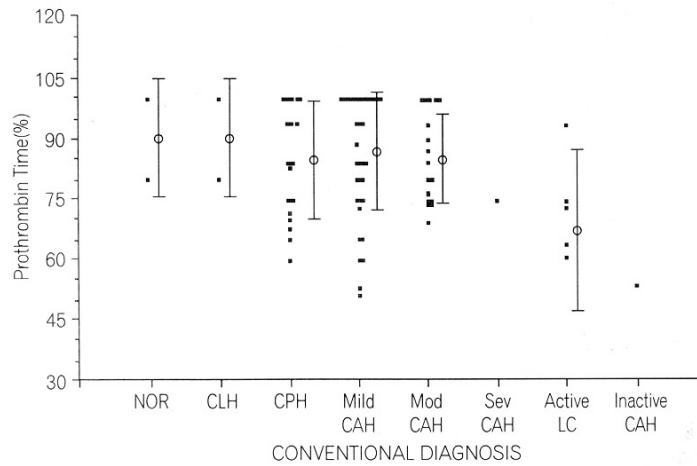


Fig. 9. Comparison of prothrombin time with conventional histological classification.

수 있었다(Table 9).

8. 간세포암 발생 환자의 임상적 고찰

간세포암 5례의 남녀 분포는 남아 4례, 여아 1례이고, 평균연령은 10.4±3.1세(7세-13세6개월)였다. 2례는 복부 팽만을, 1례는 복통을 주소로 내원하여 발견하였고, 1례는 3세에 만성 지속성 간염으

로 진단 후 추적받다가 중단되었는데 4년 후 복부 종괴를 주소로 다시 내원한 환자였다. 다른 1례는 3세에 만성 활동성 간염으로 진단 후 추적하다가 혈청 AFP의 증가로 13세 6개월에 조기발견되었다. 모두에서 HBsAg양성과 HBeAb양성을 보였고, 또한 모두에서 어머니의 만성 B형 간염의 가족력이 있었다. 혈청 AFP은 조기발견된 경우를 제외하고

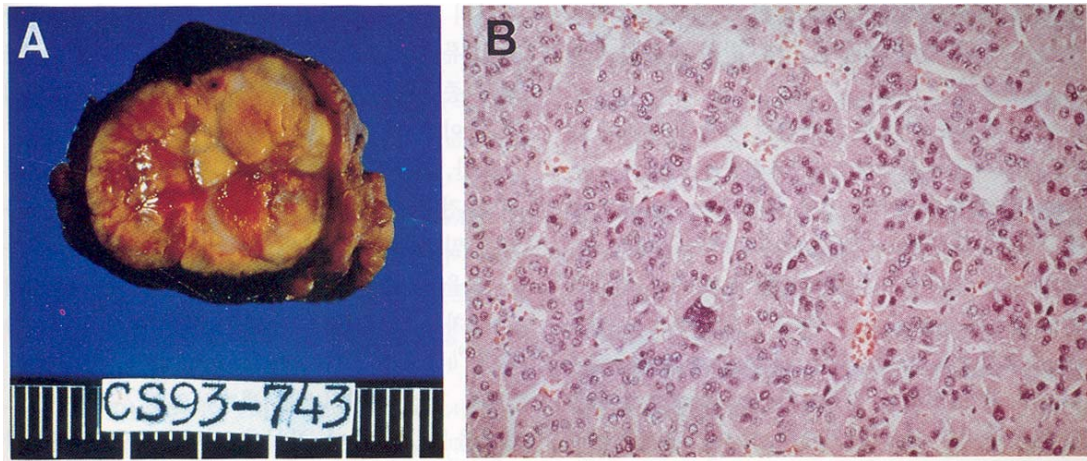


Fig.10. Hepatocellular carcinoma in a 14-year-old boy. a) Gross specimen. 2×2.5×2.3 cm sized well demarcated mass. b) Microscopic appearance(H & E, ×400). This is well differentiated hepatocellular carcinoma. Note large polygonal hepatic cells with central nuclei. A number of mitoses can be seen.

Table 10. Clinical Characteristics of Hepatocellular Carcinoma

	CASE				
	1	2	3	4	5
Age/Sex	7yr/M	7+6yr/M	13yr/M	10+7yr/F	13+6yr/M
C.C	abdominal mass	abdominal distension	abdominal pain	abdominal distension	↑ alphaFP
Hepatitis marker					
HBsAg/HBsAb	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
HBeAg/HBeAb	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Family History of					
HBsAg in mother	+	+	+	+	+
Underlying histology	cirrhosis	cirrhosis	cirrhosis	moderate CAH	cirrhosis
Alpha-FP	>70000	>70000	>70000	>70000	603

는 모두 >70000이었고, 간세포암 주변 조직 소견은 중등도의 만성 활동성 간염을 보이는 1례를 제외하고는 모두에서 간경화의 소견을 보였다. 조기 발견된 경우는 2×2.5×2.3 cm의 종양절제술 후 항암요법으로 추적 중에 있고(Fig. 10), 그 외에는 모두 수술 후 항암요법 혹은 방사선요법을 병행하여 시행했으나 사망하였다(Table 10).

고 찰

만성간염은 간에 염증반응이 6개월이상 지속되는 상태로서 임상적으로 간기능검사의 이상소견과 병리조직학적으로 간조직의 만성염증소견을 관찰할 수 있다¹⁻⁴⁾. 만성간염의 분류는 1968년 처음 제안된 이래⁶⁾ 약 20여년 동안 약간의 변경이

있었고, 병리조직학적으로 원인에 관계없이 만성 소염성 간염, 만성 지속성 간염, 만성 활동성 간염으로 분류한다^{1,2-4,6,7}.

만성 소염성 간염은 문맥강의 염증은 없거나 경미하고, 주로 간소엽내에 초점성괴사(spotty necrosis)와 염증이 6개월 이상 지속되는 간염으로 급성 지속성 간염(acute persistent or unresolved hepatitis)이라고 불리우기도 한다. 만성 지속성 간염은 주로 문맥강(portal area)에 만성 염증세포의 침윤을 주소견으로 하며, 소엽상(lobular architecture)은 비교적 잘 유지되고 섬유화와 piecemeal necrosis는 없거나 경미한 특징을 가지며, 대개는 비진행성의 만성 간염이다. 만성 활동성 간염은 간세포 괴사와 섬유화의 소견이 특징적이고, 흔히 간경변으로 진행되는 진행성 만성간염으로 한계판(limiting plate)이 파괴되어 나타나는 왕성한 piecemeal necrosis와 심한 경우 교량성 괴사(bridging hepatic necrosis), multilobular necrosis 등을 관찰할 수 있다.

만성 B형 간염의 경과를 3단계로 나누어 볼 수 있는데, 첫째는 혈청에 HBeAg과 높은 B형 간염 바이러스(HBV)-DNA치가 나타나며 바이러스 복제가 심한 면역 내성(immune tolerance)시기로 이때의 병리소견은 정상이거나, 정도의 만성 활동성 간염, 만성 소염성 간염, 혹은 만성 지속성 간염 소견을 보인다. 둘째는 면역 제거(Immune clearance)시기로 이때에는 HBeAg이 결국 anti-HBe로 전환되어 가며, 병리조직소견은 심한 간소엽의 염증을 동반한 중증의 만성 활동성 간염 소견을 보인다. 셋째로 바이러스 복제가 없거나, 경한 시기로 이때에는 anti-HBeAg이 양성이고, 혈청 HBV DNA가 측정되지 않으며, 병리조직 소견은 만성 지속성 간염 소견을 보이거나, 이미 간경화로 진행된 소견을 볼 수 있다. 그 외에도, 바이러스의 재활성화 혹은 다른 바이러스의 중복감염 시기가 있을 수 있고, 이때에는 만성 활동성 간염 혹은 만성 소염성 간염의 소견을 볼 수 있다⁹⁻¹¹.

대개 만성 지속성 간염과 만성 소염성 간염은 만성 활동성 간염보다 상대적으로 좋은 예후를 가지는 것이 사실이나^{1-4,6,7,9,12-17}, 만성 바이러스성

간염의 경과가 알려진 지금은 더 이상 병리조직학적 분류가 결정적 예후인자일 수는 없고, 이는 감염의 종류와 바이러스 복제상, 그리고 중복감염 여부 등이 함께 고려되어야 한다^{1,3,4,9,10,16-20}.

또한, 간조직 검사는 침 생검으로 전체 간조직의 소견을 추정하는 것으로 실제 간은 부위마다 염증 및 섬유화 소견에 차이가 있을 수 있어 오차가 있을 수 있고, 섬유화가 심하면 심할수록 이러한 오차는 더 커질 수 있다는 것을 항상 고려해야 한다^{1,9}.

B형 간염 바이러스는 세계적으로 분포하며, 그 유병율은 지역마다 차이가 있다. 아시아, 아프리카, 태평양 섬들, 북극 에스키모에서의 만성 B형 간염의 빈도는 8%내지 15%로 높고, 북미, 유럽, 뉴질랜드, 남미의 만성 감염율은 2%이하이다^{1,27,36}. B형 간염 바이러스(HBV)의 전염은 지역, 민족에 따라 달라, 미개발국 혹은 만성 감염의 유병율이 높은 민족에서는 주로 수직감염이나 생후 첫 5년간의 밀접한 가족간의 접촉이 중요한 전염경로이고, 선진국에서의 전염은 주로 어른에서 그 생활 방식이나 직업적 특성으로 인해 발생하는 것이 대부분이다^{1,36}. 대체로 성인에서 급성 B형 간염 후 만성화는 0.2%내지 8%가 보고되고^{1,37-41}, 소아에서는 약 20%가, 영아는 약 50%가 만성으로 진행한다²¹. 신생아에서는 HBeAg(+) 어머니인 경우 B형 간염의 90%가 만성으로 진행하고, 어머니가 HBeAg(-)인 경우 40% 내지 70%가 만성으로 진행하여^{26,42,43}, 초기 감염의 나이가 어릴수록 만성으로 진행하기 쉽다는 것을 알 수 있다^{1,26,27}. 우리나라의 경우 만성 B형 간염 빈도는 전 인구의 6% 내지 10%로 높아^{8,21-23}, 수직감염이나 가족감염에 의한 소아의 만성 B형 간염 빈도도 높을 것으로 추정된다^{24,25}.

최근 소아에서 간염백신이 활발하게 접종됨에 따라 소아 B형 간염의 빈도가 현저히 감소하고 있다. 현재 우리나라에서는 약 7천만 내지 8천만 헷수의 B형간염예방접종이 시행되었다고 추정되지만 통계자료가 미비하여 국내에서 소아에게 B형 간염백신이 얼마나 접종되었는지는 정확히 알려

져 있지 않다. 학동기 아동에 집단접종이 시작된 1988년부터 1993년까지 6년간 학동기 아동 33만명에 대하여 HBsAg 보균율과 anti-HBs 양성률의 변화 추이를 조사해 본 한 연구 결과에 의하면 anti-HBs 양성률이 최근 6년간 21.7%에서 54.1%로 급격히 증가하면서 HBsAg 보균율은 3.2%에서 2.6%로 감소하였다. 이들 anti-HBs가 양성인 소아에서 anti-HBs를 측정된 결과 90% 이상이 음성이었으며 따라서 anti-HBs 양성인 소아의 대부분은 예방접종에 의해 anti-HBs를 획득한 것으로 생각된다⁴⁴⁾.

또한 1991년부터는 대한 소아과학회에서 정기 예방 접종표에 B형간염예방접종을 넣어 권장함에 따라 출생후부터 조기에 접종이 이루어져 영유아의 B형간염 항원항체 보유율에도 커다란 변화를 보이고 있는데 1995년에 5세 이하의 미취학정상아동에서 B형간염 항원항체보유율을 조사한 한 연구결과를 보면 anti-HBs 양성율은 2세 68.2%, 3세 73.6% 4세 69.4% 5세 63.4% 로 평균 69.2%로 매우 높았으며 대부분이 예방접종에 의하여 생긴 항체였고 HBsAg 양성율은 1%미만이였다⁴⁶⁾.

이러한 결과는 B형간염백신이 널리 보급되기 시작한 1988년 이전의 조사들에서 발표된 HBsAg 양성율 소아 4~10%의 결과, 그리고 20% 근처의 소아연령에서의 anti-HBs 양성율과 비교하여 생각할 때 최근 항원 항체 양성율이 특히 소아연령에서 급격히 변화하고 있다는 것을 알 수 있다.

본 연구에서는 71례(72%)에서 가족력이 있었고, 이 중 어머니의 B형 간염의 병력은 54례(55%)에서 있었으며, 수혈 등 가족력외에 B형 감염에 노출된 병력은 없어, 수직감염이나 가족감염에 의한 감염임을 추정할 수 있었다.

만성 B형 간염의 빈도는 처음 감염시의 나이 뿐만 아니라, 성별, 그리고 감염된 숙주의 면역상태, 급성간염의 임상경과 등의 영향을 받는다^{38,47~49)}. 만성 B형 간염은 주로 남자에서 발병하는데^{47~51)}, 이는 X 염색체의 면역조절 유전자가 관여하는 것이 아닌가 생각되어진다⁵²⁾. 본 연구에서도 남녀 비는 5.2 : 1로 남아에서 월등히 많이 발병하는 것으로 관찰되었는데, 이는 남아선호 사상과 병역 등

의 사회환경적 요소가 교란변수로 보정되어져야 의미가 있을 것으로 생각된다.

B형 간염 바이러스는 그 자체가 간세포손상을 주지는 않으므로 간손상은 감염된 간세포에 대한 숙주의 면역작용에 의해 일어난다⁴⁸⁾. 만성 B형간염은 감염된 숙주에 부적절한 면역반응으로 발생하는데, B형 간염 바이러스 감염이 지속되려면 숙주의 방어기전을 피해야 한다. 그 방법으로는 immune surveillance를 피하고, 임파구와 식세포의 작용을 억제하는 것과, B형 간염 바이러스의 복제(replication)에 변화를 일으키는 것이 있는데, B형 간염은 이 세 방법 모두를 이용하는 것으로 밝혀져 있다^{53~58)}.

만성 B형 간염의 임상증상을 보면 30% 내지 50%는 식욕부진, 구역, 구토, 복통, 체중감소, 미열, 발진, 황달 등의 전형적인 급성 바이러스간염의 증상으로 발현하고^{59,60)}, 나머지는 증상이 없거나, 몇달 동안 지속된 피로 혹은 권태 등의 불명료한 증상을 나타낸다. 몇몇 환자의 경우에는 별다른 병력도 없이 간경화의 증상을 나타내기도 한다. 만성간염의 이학적 소견으로는 간비 종대, 황달, 복수, 성망상혈관종(Spider nevi) 등이 있을 수 있다. 본 연구에서는 66례(70%)가 신체검사에서 발견되었는데 이것은 B형간염 예방접종이 광범위하게 시행되면서 접종전 B형 간염 표식인자의 검사가 이루어졌던 때문으로 생각된다. 이들 중에는 입원시 병력 조사 상에는 피로 혹은 권태 등의 불명료한 증상을 가진 경우도 18례 있었다. 만성 간염의 임상증상은 간손상의 정도와 꼭 비례하지는 않으나, 더 진행된 간조직소견이 있을 경우 만성 간염의 증상 및 이학적 소견의 빈도는 더 많다고 알려져 있다⁶⁰⁾. 본 연구에서는 입원시 임상증상을 가진 경우는 46례(49%) 있었고, 이학적소견을 가진 경우는 39례(41%)이었다. 그러나 병리조직형별로는 그 정도와 빈도에 차이를 발견할 수 없었다. 간기능검사의 이상소견의 정도는 급성과 만성간염 뿐만 아니라 병의 활동성 평가에 별로 도움을 주지 못하고 단지 간내부에 염증이 지속되고 있음을 알려주는 지표로서 추적관찰에 이용되고 있다.

본 연구에서도 병리조직형이 심할수록 ALT, AST치가 의미있게 증가하는 것을 관찰할 수 있었으나, 중복되는 부분이 많아 병리조직형 감별, 즉 병의 활동성을 평가하는데 도움을 주지는 못하였다. HBeAg의 HBeAb로의 전환(seroconversion)은 한 해에 2.7% 내지 30%에서 발생하는데^{61~66}, 이때에는 aminotransferases의 급작스런 상승과, HBV DNA와 DNA polymerase치의 감소를 관찰할 수 있다. HBeAb로의 전환 후에는 aminotransferase의 감소와 HBV DNA의 숙주 DNA로의 통합(integration)이 발생한다. 그러나 HBeAg의 소실이 곧 영구적 회복을 의미하는 것은 아니며, HBeAg의 소실 후 30%~35%에서 만성 B형 간염의 재활성화가 나타날 수 있다^{67,68}. 본 연구에서 HBeAg의 1년 음전율은 37%로 높았는데, 이는 추적 중 aminotransferase의 상승 혹은 변동이 심할 때 간조직검사를 시행한데 그 원인이 있을 것으로 생각된다. 실제로 3명의 환자에서는 간조직 검사직전에 HBeAg의 음전이 발생하였고, 조직검사 후에 aminotransferase의 감소를 관찰할 수 있었다.

만성 B형간염에서 환자의 생존에 영향을 미치는 임상적 문제점은 간경화로의 발전, 간외의 합병증, 간세포암의 발생 등이 있다. 만성 B형간염의 간경화 발생율은 1년에 약 2% 정도이고, 발생 누적율은 5년 동안 15% 내지 20% 정도이다^{20,59}. 이러한 간경화는 간세포의 손상정도가 심해 교량성 괴사를 가지는 경우, 주산기에 혹은 소아기에 감염된 경우, 감염기간이 오래된 경우, 혈청에 HBV DNA가 지속되는 경우에 더 잘 발생한다^{28,59~60}. 소아의 만성 B형 활동성 간염에서 간경변증이 동반되는 율은 Bortolotti 등⁶⁹은 10%, Maggiore 등^{70,71}은 56%라고 하였다. 본 연구에서 간경변증은 8례(9%)에서 있었고, 간세포암의 주변조직이 간경변인 환자를 포함하면 12례(12%)에서 있었다.

B형 간염의 간외성 증상은 HBsAg-antibody 면역복합체에 의해 발생하는 것으로, urticaria, rash, arthritis, polyarteritis, polyneuropathy, glomerulonephritis, cryoglobulinemia, pancreatitis, pleural effusion 등이 나타날 수 있다¹. 이 중 glomerulonephritis는

HBsAg, anti-HBs과 HBcAg, anti-HBcAg로 구성된 면역복합체의 사구체 침착에 의해 발생하며, HBsAg 소실 후 사구체 질환의 자연적 회복이 있었다는 보고가 있어⁷², 항바이러스제제로 HBV감염을 근절시키므로 신장염의 회복을 기대해 볼 수 있다. 본 연구에서는 2례에서 부종을 주소로 내원하여 B형 간염 바이러스와 관련된 막성 사구체 신염으로 진단받았다. 1례는 9세에 진단받았고, 혈뇨를 동반하고 있었으며, 조직소견은 만성 지속성 간염이었다. 진단 후 5개월 뒤 HBeAg이 음전되었다. 다른 1례는 10세에 부종을 주소로 내원하였고, 진단시 신증후군이 있어 단기간 스테로이드 치료를 받고 호전되었다. 간조직검사는 6년 후 aminotransferase의 상승이 심해져 시행하였고, 조직검사 직전에 HBeAg이 음전되었다. 조직소견은 경도의 만성 활동성 간염이었고, 2례 모두 현재는 별 증상없이 추적 중에 있다.

간세포암은 특별한 치료법이 없어 예후가 나쁘고, 만성 B형 간염의 가장 무서운 합병증이다. B형 간염 바이러스(HBV)와 간세포암의 원인적 연관성은 역학적, 바이러스학적, 병리학적으로 밝혀졌다^{73~76}. 간경변증은 간세포암의 위험인자 중 하나이나, 간경변 없이 발생하는 경우도 10% 정도 있다⁷⁷. 본 연구에서는 간세포암 5례 중 4례에서는 간경변이 동반되어 있었고, 1례는 간경변 없이 발생하였다. 증상이 나타난 간세포암은 치료가 어렵기 때문에 고위험군에서 작고 제거가능한 종양을 발견하려는 노력이 이루어지고 있고^{78~79}, 그 방법으로는 serum AFP의 측정과 초음파가 사용되고 있으나, 종양 초기 발견발견에 연구자마다 이견이 있어, 좀 더 특이하고 예민한 종양표지자가 필요하다. 본 연구에서는 1례에서 추적 중 serum AFP의 상승이 있어 초음파 시행후 2×2.5×2.3 cm의 작은 종양을 조기 진단하여 수술 후 항암요법으로 치료중에 있다. 그 외의 경우는 이미 전이가 온 상태에서 발견되어, 모두 수술 후 항암요법 혹은 방사선요법을 병행하여 시행했으나 사망하였다.

만성 B형 간염의 궁극적 치료 목적은 바이러스의 근절이고, 실제적으로 현재의 치료는 HBeAg

(+)의 HBeAg(-)로의 전환과 aminotransferase activity 감소의 지속을 목적으로 하고 있다. 만성 B형 간염의 치료제로는 과거 스테로이드제제(corticosteroid)^{47,80~84)}로 치료하기도 하였으나, 현재는 항바이러스제제와 immunomodulatory agent 그리고 interferon을 단독 또는 병용 투여하는 방법들이 시도되고 있으며, 그 치료 효과는 학자에 따라 다양하다. 최근에는 특히 interferon 치료 효과에 대한 보고가 많다^{85~88)}. 그러나 아시아인에서의 효과는 적은 것으로 보고되고 있는데, 이는 감염이 오래 동안 지속된 것과 항인터페론 항체의 발생이 많은 것이 그 원인이라는 의견들이 있으나^{89~91)}, 어쨌든 소아 만성 간염의 조기 발견과 염증 진행을 방지할 수 있는 적절한 치료법이 필요하다. 만성간염의 치료에 대하여 어떤 정립된 모델이나 protocol을 아직 제시할 수는 없으며, 앞으로 새로운 항바이러스제제의 개발과 더불어 보다 많은 환자를 대상으로 한 치료 시도와 장기간의 추적 관찰이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

만성간염의 분류는 이러한 만성 바이러스성 간염의 경과에 대한 지식 발달과 함께 새로운 항바이러스제제의 대조된 치료시도에 측면하여, 진단 및 예후의 평가 뿐 아니라 치료여부의 결정 및 치료효과의 평가를 위해서 필수적이며^{1~4,9)}, 좀 더 객관적이고 포괄적인 새로운 접근의 필요성이 있다.

새로운 접근 중 하나가 상당한 정확성과 재생산성을 가지는 반정량적 평가인데^{36,92,93)}, 이는 좀 더 객관적으로 예후를 예견하고, 치료 후 혹은 추적중의 형태학적 변화를 감시하며, 통계적으로 분석하는 데 유용한 방법이다. 이런 정량화 중 최근 가장 흔히 이용되는 것은 Knodell 등⁹³⁾이 제안한 염증, 괴사, 섬유화, 구조의 변화를 점수화하여 합한 Histologic activity index이다. 이는 너무 복잡하고, 염증과 이 염증에 의한 결과인 섬유화 및 구조의 변화를 합하여 잘못된 결과를 인도할 수 있고, 또한 piecemeal necrosis와 교량성괴사(bridging necrosis)를 하나의 범주 안에서 평가하여, 이들의 서로 다른 병리조직학적 중요성을 흐리는 단점이 있다^{94,95)}. 본 연구에서 확인한 바 반정량적인 Ludwig

분류법은 전통적인 분류법과 잘 연관되어었고, 염증 소견과 구조변화에 여러 소견을 표현하고 있어, 더 포괄적이고 객관적임을 알 수 있었다. 전통적 분류보다 더 복잡하고 재생산성이 적은 단점은 있으나, 만성 지속성 간염이라는 이유만으로 환자를 치료의 임상적 시도에서 제외해버리는 문제점은 극복할 수 있고, 예후 및 치료 후 효과를 객관적으로 평가하는데 유용하다. 앞으로의 만성간염의 분류는 더 많은 논의가 되어져야 하겠지만, 원인에 따라 만성간염을 분류한 후, 혈청학적 및 세포면역학적 정보와 함께 병리조직학적 소견을 구체적 설명으로 혹은 반정량적으로 표현하는 방법이 좋으리라 생각된다¹⁰⁾.

결론적으로, 만성 B형 간염의 간손상정도는 임상증상이나 생화학적 검사소견으로 평가할 수 없었고, 간조직검사에 의한 적절한 병리조직학적 분류의 이용이 필요하였다. 이는 전통적 분류와 잘 연관되는 반정량적 방법에 의해 좀 더 포괄적, 구체적, 객관적으로 분류할 수 있어, 반정량적 방법은 예후를 예견하고, 형태학적 변화를 감시하며, 통계적으로 분석하는 데 유용한 방법임을 시사하였다.

요 약

연구목적: 만성 B형 간염의 간조직 소견은 진단 및 예후의 평가 뿐아니라 치료여부의 결정 및 치료효과의 평가를 위해서 중요하고, 이는 좀 더 객관적, 구체적, 포괄적으로 새롭게 분류할 필요성이 있다. 우리나라 소아의 만성 B형 간염의 빈도는 높을 것으로 추정되는데 아직 이에 대한 병리조직학적 고찰은 거의 없는 상태이다. 이에 저자들은 점수로 평가한 최근의 반정량적 분류 방법(Ludwig 분류법)을 전통적으로 이용되어온 De Grouete의 분류법과 비교하여 연관성을 밝히고, 반정량적 분류법이 좀 더 객관적으로 예후를 예견하고 형태학적 변화를 감시하는 유용한 방법임을 소개하고자 하였다.

대상 및 방법: 서울대학교병원 소아과에 입원하

여, 간조직 생검을 받은 만성 B형 간염 환아 99명을 대상으로 병리조직 소견과 병록지 고찰을 시행하였다. B형 간염 표식자로는 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc(IgG, IgM), HDV를 방사면역측정(radioimmunoassay)을 이용하여 검사하였다. 간생검조직은 전통적인 De Groute의 병리조직학적 분류법과 병리조직학적 변화를 문맥강 및 문맥강 주변의 염증(Portal/Periportal activity), 간소엽내 염증(Lobular activity), 섬유화(Fibrosis)로 나누어 각각의 정도를 0에서 4로 점수화(Numerical scoring)한 Ludwig의 체계에 따라 분류하였다. 두가지 분류법 간의 연관성과, 병리조직 소견에 따른 빈도, 연령 및 성별 분포, 임상적 특징, 생화학적 및 혈청학적 검사 소견을 비교 조사하였다. 또한 간세포암 5례는 따로 분류하여 임상적 고찰을 시행하였다.

결 과:

1) 총 99례 중 남아 83례, 여아 16례였고, 연령별 분포는 1년 5개월에서 16년 4개월까지였으며, 평균연령은 9.4세였다. 병리조직형별 연령 및 성별 분포에는 차이가 없었다.

2) 병리조직형별 분포는 정상 조직 소견 2례, 만성 소엽성 간염 2례, 만성 지속성 간염 22례, 경도 만성 활동성 간염 40례, 중등도 만성 활동성 간염 19례, 고도 만성 활동성 간염 1례, 간경변을 동반한 만성 활동성 간염 7례, 간경변증 1례, 간세포암 5례였다. 두가지 분류법은 높은 연관성을 보였으나 간경화의 경우는 연관성이 떨어져서, 간조직내 염증과 섬유화는 따로 분리하여 평가하거나, 섬유화의 중량이 필요함을 알 수 있었다.

3) 간세포암을 제외한 94례 중 66례(70%)가 신체검사서 우연히 발견된 경우였으며, 2례는 전신 부종이 주소로서 B형 간염과 관련된 막성 사구체 신염이 동반되어 있었다. 그 외는 비특이적인 간염증상을 주소로 내원하여 진단되었다. 내원시 임상 증상으로는 이피로성, 식욕부진, 오심, 구토, 복통, 복부팽만, 체중감소, 발열, 진한 소변색, 황달, 비출혈, 부종, 혈뇨 등이 있었고, 이학적 소견으로는 간장비대, 비장비대, 우측 상복부통이 있었

다. 병리조직형별 임상증상, 이학적 소견 및 그 빈도에는 차이가 없었다.

4) 총 99례 중 가족력상 어머니에 B형 간염의 병력이 있는 경우가 54례, 아버지가 12례, 형제들의 경우가 25례 있었으며, 그 외의 동거 가족에서 가족력이 있는 경우는 17례 있었고, 가족력이 없는 경우는 28례였다. 가족 중 간경화가 있는 경우는 9례였고, 간세포암도 2례에서 있었다. 어머니가 만성 활동성 간염으로 사망한 례가 1례 있었고, 형제가 전격성 간염으로 사망한 경우도 1례 있었다. 병리조직형별 가족력의 차이는 없었다.

5) 간기능 검사소견을 보면, AST와 ALT의 평균은 각각 151 ± 158 U/L, 215 ± 221 U/L이고, 병리조직형별로는 조직 염증소견이 심할수록 유의하게 높은 것을 알 수 있었다. 그러나 병리조직형별로 중복되는 부분이 많아 AST, ALT치로 조직형을 예측하는 것은 어려웠다. Ludwig의 분류와 간기능 검사치와의 관계를 보면, 혈청 알부민은 섬유화가 진행할수록 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었고, ALT, AST는 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 유의하게 증가하는 것을 관찰하였다.

6) Prothrombin time은 조직형이 심할수록 유의하게 길어졌고, 특히 간경화가 진행될수록 나빠지는 것을 관찰할 수 있었다. APTT(activated partial thromboplastin time)도 조직형이 심할수록 길어지는 것을 관찰할 수 있었으나, 통계적 유의성은 없었다. 반정량적 방법에 의한 분류와의 관계를 보면, Prothrombin time과 APTT는 간조직내 염증 및 섬유화가 심할수록 길어지는 것을 관찰하였으나, 통계적 유의성은 없었다.

7) IgM anti-HBc는 검사가 이루어진 80명 중 1명에서만 양성되었고, HDV는 검사가 이루어진 83명 중 양성인 경우는 한 례도 없었다. HBeAg은 간생검 당시 81례에서 양성되었고, 이 후 평균 41.8 ± 31.3 개월간의 추적 중에 HBeAg 음전을 보인 경우는 50례가 있었고, 1년 음전율은 37%였다. 병리조직형별로는 조직형이 심할수록 음전시까지의 기간이 짧은 것을 관찰할 수 있었다.

8) 간세포암 5례의 남녀 분포는 남아 4례, 여아

1레이고, 평균연령은 10.4±3.1세(7세~13세 6개월)였다. 모두에서 HBsAg양성, HBeAb양성과 어머니의 만성 B형 간염의 가족력이 있었다. 간세포암 주변 조직 소견은 1레를 제외하고는 모두에서 간경화의 소견을 보였다. 추적 중 혈청 AFP의 증가로 조기발견된 1레는 중앙절제술 후 항암요법으로 추적 중에 있고, 그 외에는 모두 수술 후 항암요법 혹은 방사선요법을 병행하여 시행했으나 사망하였다.

결론: 만성 B형 간염의 간손상 정도는 임상증상이나 생화학적 검사소견으로 평가할 수 없었고, 간조직검사에 의한 병리조직학적 분류가 필요하였다. 이는 De Grouete의 분류와 잘 연관되는 반정량적 Ludwig 방법에 의해 좀 더 포괄적, 구체적, 객관적으로 분류할 수 있었고, 후자는 예후를 예견하고, 형태학적 변화를 감시하며, 통계적으로 분석하는 데 유용한 방법임을 시사하였다.

참 고 문 헌

- 1) Boyer JL, Reuben A. Chronic hepatitis. In: Schiff L, and Schiff ER, 7th ed. Diseases of the Liver. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1993: 586-637.
- 2) International group. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977; 2: 914-9.
- 3) Maddrey WC. Chronic hepatitis. In: Zakim D, Boyer TD, 2nd ed. Hepatology. A textbook of liver disease. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990: 1025-61.
- 4) Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed, Oxford, London, Blackwell scientific publications, 1993: 293-321.
- 5) Boyer JL. Chronic hepatitis-A perspective on classification and determinants of prognosis. *Gastroenterology* 1976; 70: 1161-71.
- 6) DeGroote J, Desmet VJ, Gedigk P. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2: 626-8.
- 7) Sherlock S. Classifying chronic hepatitis. *Lancet* 1989; 2: 1168-70.
- 8) 최홍재, 박인서. 한국에 있어서의 virus성 간염. 대한의학협회지 1980; 23: 645-53.
- 9) Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.
- 10) Liaw YF, Yang SSS, Chen TJ, Chu CM. Acute exacerbation in hepatitis Be antigen positive chronic type B hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 227-33.
- 11) Lindh G, Weiland O, Glaumann H. The application of a numerical scoring system for evaluating the histological outcome in patients with chronic hepatitis B followed in long term. *Hepatology* 1988; 8: 98-103.
- 12) Becker MD, Scheuer PJ, Baptista A, Sherlock S. Prognosis of chronic persistent hepatitis. *Lancet* 1970; 1: 53-6.
- 13) Vucelic B, Hadzic N, Dubravcic D. Chronic persistent hepatitis: Long-term prospective study on the natural course of the disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 551-4.
- 14) Liaw YF, Chu CM, Chen TJ, Lin DY, Chahg-Chien CS, Wu CWS. Chronic lobular hepatitis: a clinicopathological and prognostic study. *Hepatology* 1982; 2: 258-62.
- 15) Wildinson SP, Portmann B, Cochrane AMG, Tee DEH, Wiliam R. Clinical course of chronic lobular hepatitis: report of five cases. *Q J Med* 1978; 188: 421-9.
- 16) Chadwick RG, Galizzi J, Heathcote J. Chronic persistent hepatitis B virus markers and histological follow-up. *Gut* 1979; 20: 372-7.
- 17) Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987; 7: 302-6.
- 18) Hoofnagle DG, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86: 230-5.
- 19) Liaw YF, Chu CM, Huang MJ. Determinants for hepatitis Be antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver* 1984; 4: 301-6.
- 20) 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: 493-6.
- 21) 김정룡. 한국인 의료종사자에 있어서 간염 B 항원 발현 빈도. 대한내과학잡지 1975; 18: 705-10.
- 22) 김금룡. 서울 및 경기도 지역 주민에서의 B형 간염 항원에 대한 조사보고. 대한바이러스학회지 1981; 11: 35-40.

- 23) 홍원선, 김정룡. 서울 지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염바이러스 감염에 대한 혈청학적 검사. 대한내과학회잡지 1982; 25: 19-25.
- 24) 권혜숙, 신정인, 김세옥, 오의숙, 손근찬, 민창동. 소아과 영역에 있어서 간염 항원의 양성빈도에 대하여. 소아과 1977; 20: 699-703.
- 25) 양돈규, 이종균, 김병길, 홍창호, 이철. 소아의 만성 B형 간염에 대한 임상적 고찰. 소아과 1987; 30: 1115-23.
- 26) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC. Hepatitis B immune globulin(HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B carrier state. Lancet 1981; 2: 388-93.
- 27) Koff RS. Viral hepatitis. In: Schiff L, and Schiff ER, 7th ed. Diseases of the Liver. Philadelphia, J.B. Lippincott Co, 1993: 492-577.
- 28) Bortolotti F, Candrobi P, Crivellaro C. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. Gastroenterology 1990; 99: 805-10.
- 29) Schweitzer IL, Dunn AEF, Peters RL, Spears RL. Viral hepatitis in neonate and infants. Am J Med 1973; 55: 762-6.
- 30) Tong MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak C, Edwards VM, Mosley JW. Studies of the maternal-infant transmission of the virus which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981; 30: 899-1004.
- 31) Redeker AH. Viral hepatitis: Clinical aspects. Am J Med Sci 1975; 270: 9-16.
- 32) Stevens CE, Beasley RP, Tsui V, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292: 771-4.
- 33) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC. Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan. J Infect Dis 1983; 147: 185-90.
- 34) De Grouete. A Classification of chronic hepatitis. Lancet 1968; 2: 626.
- 35) Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis; An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995; 19(12): 1409-17.
- 36) Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 1991; 11: 84-92.
- 37) Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. N Engl J Med 1987; 316: 965-70.
- 38) Popper H, Shuffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. N Engl J Med 1971; 284: 1154-6.
- 39) Thaler MM. Chronic liver disorders and cirrhosis. Textbook of Pediatrics. 12th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983: 975-83.
- 40) Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumelitou-Karayaninis A, Gerin JL, Purcell R. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987; 92: 1844-50.
- 41) MacMahon BJ, Almand WLM, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection:relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985; 151: 599-603.
- 42) Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmurness W. HBeAg and anti-HBs detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. J Med Virol 1979; 3: 273-341.
- 43) Xu ZY, Liu CB, Francis KP. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine:preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics 1985; 76: 713-8.
- 44) 심재건, 서정기, 서성재. 한국아동에 있어서 1988년부터 1993년까지의 B형간염 표면 항원과 항체 양성률 및 이의 변동에 관한연구 -서울 및 근교를 대상으로-. 소아과 1995; 38: 1535-9.
- 45) 최연호, 서정기, 윤정환, 이효석. 학동기전 정상아동에서의 B형간염 항원 및 항체 보유율에 관한 연구 -1995년 현재, 서울 일부지역을 대상으로-. 소아과 1996; 39: 1254-9.
- 46) 서정기. B형간염 예방접종; 김정룡 편집, 간염, 대한소화기학회총서 2. 1998: 175-202.
- 47) Schalm SW, Summerskill WHJ, Gitnick GL, Elveback LR. Contrasting features and responses to treatment of severe chronic active liver disease with and without hepatitis Bs antigen. Gut 1976; 17: 781-6.
- 48) Thomas HC, Montano L, Goodall A, de Koning R, Oladapo J, Wiedman KH. Immunological mechanisms in chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1982; 2(Suppl): 116-21.
- 49) Szmurness W, Prince Am, Grady GF. Hepatitis B

- infection: A point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA* 1974; 227: 901-6.
- 50) Klatskin G. Persistent HB antigenemia: associated clinical manifestations and clinical lesions. *Am J Med Sci* 1975; 270: 33-40.
 - 51) Peters PL. Viral hepatitis: a pathologic spectrum. *Am J Med Sci* 1975; 270: 17-31.
 - 52) Drew JS, London WT, Lustbader ED. Cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and a male-associated antigen. *Birth Defects* 1978; 14: 91.
 - 53) Oldstone MBA. Viral persistence. *Cell* 1989; 56: 517-20.
 - 54) Peters M, Vierling J, Gershwin ME, Milich D, Chisari FV, Hoofnagle JH. Immunology and the liver. *Hepatology* 1991; 13: 977-94.
 - 55) Onfi M, Lever AML, Saito I, Thomas HC. Defective response to interferons in cells transfected with the hepatitis B virus genome. *Hepatology* 1989; 9: 92-6.
 - 56) Twu JS, Lee CH, Lin PM, Schloemer RH. Hepatitis B virus suppresses expression of human beta interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 252-6.
 - 57) Mondelli MG, Mieli-Vergani G, Alberti A. Specificity of the T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T Cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982; 129: 2773-81.
 - 58) Milich DR, McLachar A, Moriarty A, Thornton GM. Immune response to hepatitis B virus core antigen(HBcAg): localization of T cell recognition sites within HBcAg/HBeAg. *J Immunol* 1987; 139: 1223-31.
 - 59) Fattovich G, Brollo L, Giustina G. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-8.
 - 60) Weissberg JI, Andres LL, Smith CI. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-6.
 - 61) Viola LA, Barrison IG, Coleman JC. Natural history of liver disease in chronic hepatitis B surface antigen carriers. *Lancet* 1981; 2: 1156-9.
 - 62) Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones A, Waggoner JG, Bales R. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 774-84.
 - 63) Realdi G, Alberti A, Rugge M. Seroconversion from hepatitis Be antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980; 79: 195-9.
 - 64) Viola LA, Bennison IG, Coleman JC, Paradians FJ, Murray-Lyon IM. The HBe antigen-antibody system in 100 chronic HBsAg carriers in Great Britain. *J Med Virol* 1981; 8: 169-75.
 - 65) Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: Studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-4.
 - 66) Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991; 13: 627-31.
 - 67) Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984; 86: 230-5.
 - 68) Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
 - 69) Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Alberti A, Rugge R, Bertaggia A, et al. Changes in hepatitis Be antigen/antibody system in children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 1983; 103: 718-22.
 - 70) Maggiore G, Hadchouel M, Sessa F, Vinci M, Craxi A, Marzani K, et al. A retrospective study of the role of delta agents infection in children with HBsAg-positive chronic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 7-9.
 - 71) Maggiore G, Giacomo CD, Marzani D, Sessa F, Scotta MS. Chronic viral hepatitis B in infancy. *J Pediatr* 1983; 103: 749-52.
 - 72) Knecht GL, Chisari FV. Reversibility of hepatitis B virus-induced glomerulonephritis and chronic active hepatitis after spontaneous clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Gastroenterology* 1978; 5: 1152-6.
 - 73) Hadata I, Tokino T, Ochiya T, Matsubura K. Co-

- amplification of integrated B virus DNA and transforming gene hst-1 in a hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1988; 3: 537-40.
- 74) Tokino T, Fukushima S, Nakamura T. Chromosomal translocation and inverted duplication associated with integrated hepatitis B virus in hepatocellular carcinomas. *J Virol* 1987; 61: 3848-54.
- 75) Kim CM, Koiki K, Sato I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317-20.
- 76) Twu JS, Robinson WS. Hepatitis B virus X gene can transactivate heterologous viral sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2046-50.
- 77) Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer* 1982; 49: 450-2.
- 78) Kew MC. Detection and treatment of small hepatocellular carcinomas. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, Williams & Williams, 1991: 535-40.
- 79) McMahon BJ, London T. Workshop on screening for hepatocellular carcinoma. *JNCI* 1991; 83: 916-9.
- 80) Tygstrup N, Anderson PK, Juhl E. Steroids in chronic hepatitis B: randomized double blind multinational trial on the effect of low-dose long-term treatment on survival. *Liver* 1986; 6: 227-32.
- 81) Wu PC, Lai CL, Lam KC. Prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis: histologic evaluation in a controlled prospective study. *Hepatology* 1982; 2: 777-83.
- 82) Scullard Gh, Smith C, Merigan TC. Effects of immunosuppressive therapy on viral markers in chronic active hepatitis B. *Gastroenterology* 1981; 81: 987-91.
- 83) Hoofnagle JH, Davis HL, Pappas C. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis: report of a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 104: 12-7.
- 84) Nair PV, Tong MJ, Stevenson K, Roskamp K, Boone C. Effects of short-term high-dose prednisone treatment of patients with HBsAg positive chronic active hepatitis. *Liver* 1985; 5: 8-12.
- 85) Gregory PB. Interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1986; 90: 237-40.
- 86) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 240-8.
- 87) Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
- 88) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301.
- 89) Lai CL, Lok ASF, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese HBsAg carrier children. *Lancet* 1987; 2: 877-80.
- 90) Lok ASF, Lai CL, Wu PC, Leung EKY. Long-term follow-up in a randomized controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1988; 2: 298-302.
- 91) Lok ASF, Lai CL, Leung EKY. Interferon antibodies may negate the antiviral effects of recombinant alpha-interferon treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1990; 12: 1266-70.
- 92) Knodell RG, Ishak KH, Black EC. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- 93) Lok ASF, Lindsay I, Scheuer PJ, Thomas HC. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Clin Pathol* 1985; 38: 530-3.
- 94) Cooksley GF, Bradbear RA, Robinson W. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology* 1986; 6: 345-8.
- 95) Chen TJ, Liaw YF. The prognostic significance of bridging hepatic necrosis in chronic type B hepatitis; a histopathologic study. *Liver* 1988; 8: 10-6.