

## 肝疾患과 保險査定

스위스 주리히 스위스 재보험회사 醫務室長

막스·L·헤프티

### 序 言

慢性肝炎과 肝硬化症을 일컫는 用語로 자주 쓰이는 慢性肝疾患의 死亡率은 거의 어느 나라를 막론하고 最近 25年間に 계속 높아지고 있고 日本뿐아니라 美国에서도 10大死因에 들어 있으며 日本의 45~65세 男子에서는 4번째 흔한 死因이 되고 있다.

急性 바이러스性 肝炎과 알콜性 肝疾患 등 두 疾病이 慢性肝疾患의 가장 흔한 死因이 되고 있으며, 통상 末期 肝疾患으로 分類되는 肝障礙와 原發性肝癌을 일으키게 된다.

本論文은 急性바이러스性 肝炎에서 시작해서 慢性肝疾患과 原發性肝癌에 이르는 要因을 연관지어 다루고져 한다.

肝疾患에 관한 主題는 最近 醫學記事의 表題로 많이 등장하고 있으며 保險査定에 特히 관련이 있기 때문에 포괄적인 理論은 다루지않고 단지 重要한 개념만 발췌하여 서술하고져 한다.

結論에서는 매일 接하게 되는 被保險者 査定을 爲한 몇가지 實際的인 結論을 제시하고져 한다.

※ 本論文은 1985년 10월 5일 서울에서 열린 韓國 生命保險醫學會 學術大會 초청發表 席上에서 發表되었음.

### 바이러스性 肝炎과 慢性肝疾患 및 原發性肝癌에 關한 발췌 논술

#### 1. 急性바이러스性 肝炎

急性바이러스性 肝炎은 肝을 주로 침해하는 全身的 感染으로서 적어도 8種의 서로다른 바이러스로 感染을 일으킨다는 사실이 최근 증명되고 있다. (보기 1)

여러種의 病原바이러스 感染으로 일어나는 急性肝炎의 臨床的 증상들은 서로 거의 差異가 없어서, 단지 臨床的 및 生化學的 증세만으로 病原學的 진단을 내리기는 어려울 수도 있다. 그러나 病原에 對한 추적 診斷은 잠재적인 長期 進行過程이나 各種바이러스와 관련된 長期预后가 서로

보기 1. 바이러스性 肝炎의 病原學的 病原体

病 原 体 名	血清學的 分類 檢 査 可 能 性
A型肝炎바이러스	+
B型肝炎바이러스	+
델타型肝炎바이러스	+
non-A, non-B 肝炎바이러스 (적어도 세개)	-
Cytomegalovirus	+
Epstein-Barr virus	+

다르기 때문에 중요하며 이는 血清學的 檢査로 分別이 可能하다.

이같이 널리 利用되는 檢査는 non-A, non-B 型 肝炎을 除外한 바이러스性 肝炎의 病原種類를 區別하는데 使用되고 있다.

急性 바이러스性 肝炎은 어느형을 막론하고 糞은 소변이나 黄疸이 나타나기前 한 두 주일간 肝肥大를 포함한 전형적인 증세를 보이게 된다.

이러한 黄疸 症勢는 4~6週 계속된다. 血清 빌리루빈의 絶對數値는 病予后에 있어서 有意性을 갖는 것으로 나타나,  $342\mu\text{mol}/\ell$  ( $20\text{mg}/100\text{ml}$ )를 넘는 빌리루빈値는 비교적 重한 狀態를 나타내나 이와는 반대로 현재는 아미노트랜스페라제로 分類하고 있는 轉移酵素의 急性의 數値는 肝의 損傷 程度와 잘 一致하지 않는다. 急性 바이러스性 肝炎의 經過는 통상 黄疸이 始作된지 3~4個月后에 끝나는 生化學的 및 細胞學的인 回復과는 거의 상관이 없다. 그러나 여기에는 例外가 있어서 비전형적인 經過나 合併症이 생길 수도 있다. (보기 2)

持續性 急性肝炎과 같이 予后가 나쁜 急性肝炎과 고질적인 慢性肝炎은 모든 肝炎바이러스 病原型에 共通的으로 發生할 수 있다.

심한 肝壞疽를 일으키는 電擊性急性肝炎 形態는 주로 B型 肝炎에서 볼 수 있으며, non-A, non-B型 肝炎에서는 가끔 그리고 A型肝炎에서는 아주 희귀하게 일어난다. 이 電擊性肝炎의 死亡率은 극히 높으나, 살아난 사람은 生化學이나 肝細胞學的으로도 완전한 回復狀態로 돌아간다.

보기 2. 急性肝炎의 비전형적 經過와 主要合併症

- 오래 지속된 急性 肝炎
- 재발하는 急性肝炎
- 電擊性 肝炎
- 慢性지속성 肝炎
- 慢性 活動性 肝炎
- 慢性 保菌狀態
- 肝細胞性 惡性腫瘍

慢性活動性肝炎은 거의 B型肝炎에서만 일어나나, 세型的 non-A, non-B型 感染中 두型에서도 간혹 볼 수 있다.

慢性保菌狀態는 B型和 델타型 肝炎의 전유물인것 같이 보인다.

B型肝炎바이러스는 肝炎의 直接 原因菌일 것이라는 증거도 있다.

〈要 点〉

전혀다른 몇가지 바이러스가 急性肝炎을 일으킬 수 있는데, 그 여러 種類의 바이러스에 依한 臨床的 症狀은 서로 비슷하나 病의 經過는 感染된 바이러스에 따라 크게 달라진다.

**A型肝炎**

A型肝炎은 成人에서 거의 대부분 病症狀과 黄疸이 생기는데 반해 小兒에서는 거의 病症狀이나 黄疸이 일어나지 않는 것 같다. 대다수의 환자는 黄疸이 시작된지 2~4個月以内に 臨床的으로나 生化學的 또는 細胞學的으로도 회복되는데 일부 소수환자는 急性肝炎이 오래 가거나 再感染 또는 고질적인 慢性肝炎으로 回復이 늦어질 수도 있다. 慢性肝炎은 數年間 계속될 수 있으나 肝機能檢査나 肝組織檢査 所見上 대체로 큰 損傷없이 回復된다. 電擊性肝炎 환자들이 몇 유행기간중에 報告된 例도 있다.

慢性活動肝炎으로 進行되는 것과 A型肝炎 保菌狀態는 잘 알려져 있지 않다.

바이러스學的 檢討

A型肝炎바이러스는 Enterovirus 群에 屬하며 A型肝炎 抗原을 나타내고 잠복기 后期와 急性의 黄疸前期에 肝이나 膽汁, 大便 및 血液에서 分離된다.

A型肝炎 抗原에 對한 抗体는 잠복기나, 急性 發病期 또는 回復期 初期에 血清에서 檢出될 수 있다. 이 急性期 抗体는 면역글로부린M에 많으나 回復期에는 면역글로부린G에서 生成되는 抗体가 월등히 많다. 急性 疾患이 지나고 나면, A

型肝炎抗原에 對한 抗体는 無限정 檢出할 수 있도록 体内에 지니게 되고 이는 再感染을 막아주게 된다.

診斷的인 面에서 본다면 이抗体가 나타났다는 것은 前에 感染을 받은 적이 있다는 사실을 증명해 주는 것이다.

오늘날까지 分離된 모든 A型肝炎바이러스 菌株는 면역학적으로 區分이 不可能하며 한血清型에 屬하고 있다.

水因性인 유행성 Non-A, Non-B型 肝炎을 일으키는 바이러스는 아마도 새로 나타난 A型肝炎 바이러스의 血清型일 것이라는 견해가 있다.

### 〈要 點〉

A型肝炎은 自家限定 疾患이며 急性 感染에서 回復된 것은 바로 치유된 것을 의미한다. 단지 또다른 바이러스가 發病에 관련된 狀態下에서는 A型肝炎을 정확히 診斷한다는 것이 위험할 뿐이다.

## B型肝炎

B型肝炎바이러스 感染은 多角的으로 뚜렷한 症勢와 疾病을 일으킬 수 있다. 急性肝炎은 비록 義務的이지는 않지만, 舊時代가 물려준 疾病이다.

B型肝炎바이러스 感染의 發生頻度는 地域的으로 多樣하여 유럽과 美國은 0.1% 정도로 낮고 대만은 20%로 높은 것 같다. B型肝炎의 主된 感染經路는 父母에게서 傳染되거나 요사이 일컬어지는바와 같이 經技的 感染이다. 血清性肝炎이라고 불렀던 옛날이름은 血液수혈이 B型肝炎의 主된 感染原因이었다는 의견을 나타내주고 있으나, 만일 그렇다면 이개념은 이제 틀린 생각이다. 오늘날 輸血后에 생기는 肝炎의 대다수가 B형이 아닌 Non-A, Non-B형이나, B型肝炎의 또다른 感染路는 긴밀한 접촉에서 생기는 것과 어머니에서 아이에게 전파되는 두가지이다.

이경우 긴밀한 접촉이란 주로 性交渉을 말하며 傳染은 타액과 精液을 통해 일어난다. 어머

니로부터 자식에 傳染되는 垂直感染은 西歐에서는 드물지만 아시아 여러나라에서는 흔하다. 임신 末期에 急性B型 肝炎에 걸린 產母는 물론이지만 症狀이 나타나지 않는 바이러스保菌狀態의 產母에게서도 感染을 받은 아기가 태어난 사실들이 대만에서 證明되었다. 傳染은 분만시 臍帶을 통해 일어나는 것으로 보인다.

## 病原論

B型肝炎바이러스는 細胞毒性이 아니다. 이는 바이러스 自体가 肝細胞를 침해하는 것이 아니라는 뜻이다. 細胞損傷이나 二次的인 臨床的 및 生化學的 症狀이 나타나는 것은 감염받은 肝細胞에 對한 体内 免疫反應의 結果인 것이다.

그렇게 함으로써 그 感染된 細胞를 選擇적으로 파괴하여 肝炎바이러스를 급히 除去하려는 效果的인 反應이 일어나며 만일 바이러스를 除去하지 못할때는 慢性疾患을 얻게 되는 것이다.

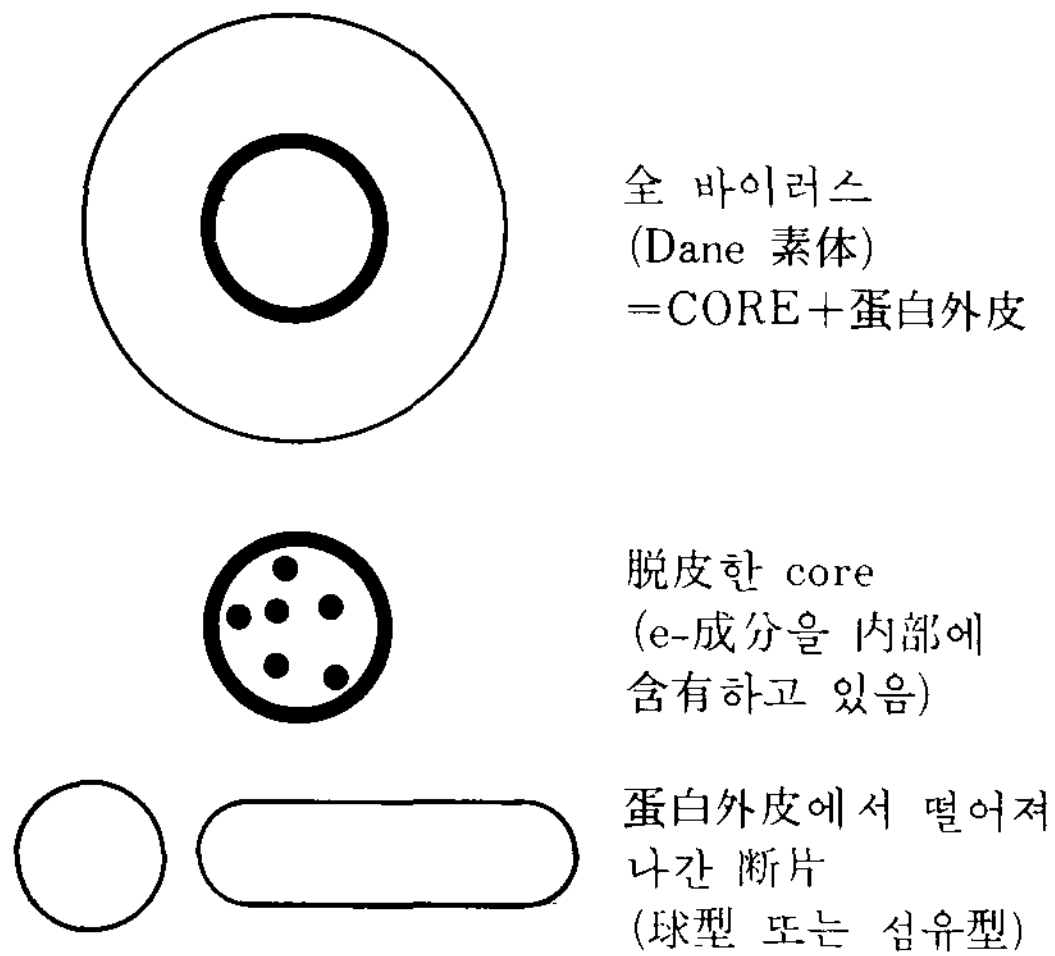
## 臨床的 症常과 后遺症

合併症을 동반하지 않는 急性A型和 B型 肝炎의 臨床的 進行經過는 거의 差異가 없으나 A型과는 달리 成人에서 B型感染을 받은 사람은 증세가 별로 없는 경우가 많고 黃疸도 나타나지 않는다. 그러나 일단 증세가 나타나는 경우에는 A型보다는 B형이 더 重한 경향이 있다. 이두가지 疾病의 가장 큰 差異는 后遺症에 있다. B형은 A型和 달리 慢性活動性肝炎이나 肝硬化症 및 肝癌을 일으킬 수 있다. 더우기 B형은 不顯性 保菌狀態가 있다.

## B型肝炎進行經過의 预后

B型肝炎의 長期進行經過는 急性期에서의 血清아미노트랜스페라제值로 予見할 수 없으나 이와는 對照的으로 B型肝炎 表面抗原의 血清濃度는 急性B型肝炎의 長期预后를 알 수 있는 믿을

보기 3. B型肝炎바이러스의 構成要素



만한 指標가 된다. B型바이러스를 正常的으로 除去해버리는 患者에서의 B型肝炎表面抗原 血清濃度는 黄疸이 나타났을 때부터 1~2週에 半減培率로 계속해서 떨어진다. 그러나 6個月동안 계속해서 抗原力價가 높은 患者는 대부분 나중에 慢性肝炎으로 進行된다. 특히 數個月間 B型肝炎表面抗原에 對한 定量檢査를 반복해서 하거나 10~20日 間격으로 抗原濃度值를 비교해보아야만 急性 B型肝炎發生을 予測할 수 있다.

바이러스學的 檢討

Dane素体라고 부르는 유행성 B型肝炎바이러스의 완전한 型態는 中央部の core와 이를 둘러싸고 있는 蛋白外皮로 되어 있다. (보기 3)

B型肝炎바이러스의 完全한 形態는 患者의 血清에서 볼 수 있고, 脱皮한 core 素体는 肝細胞의 核에서, 그리고 蛋白外皮의 断片은 肝細胞内 細胞質뿐 아니라 体内 거의 대부분 体液에서 發見된다.

B型肝炎바이러스에 관련된 抗原과 抗体는 많 이 있는데 이중 3個의 代表的인 抗原및 이들과 일치하는 최근 發見된 抗体는 B型肝炎바이러스 表面抗原과 core抗原및 e-抗原이다. (참고 4)

바이러스의 外皮 蛋白成分은 B型肝炎바이러

보기 4. B型肝炎바이러스 관련 抗原과 抗体들

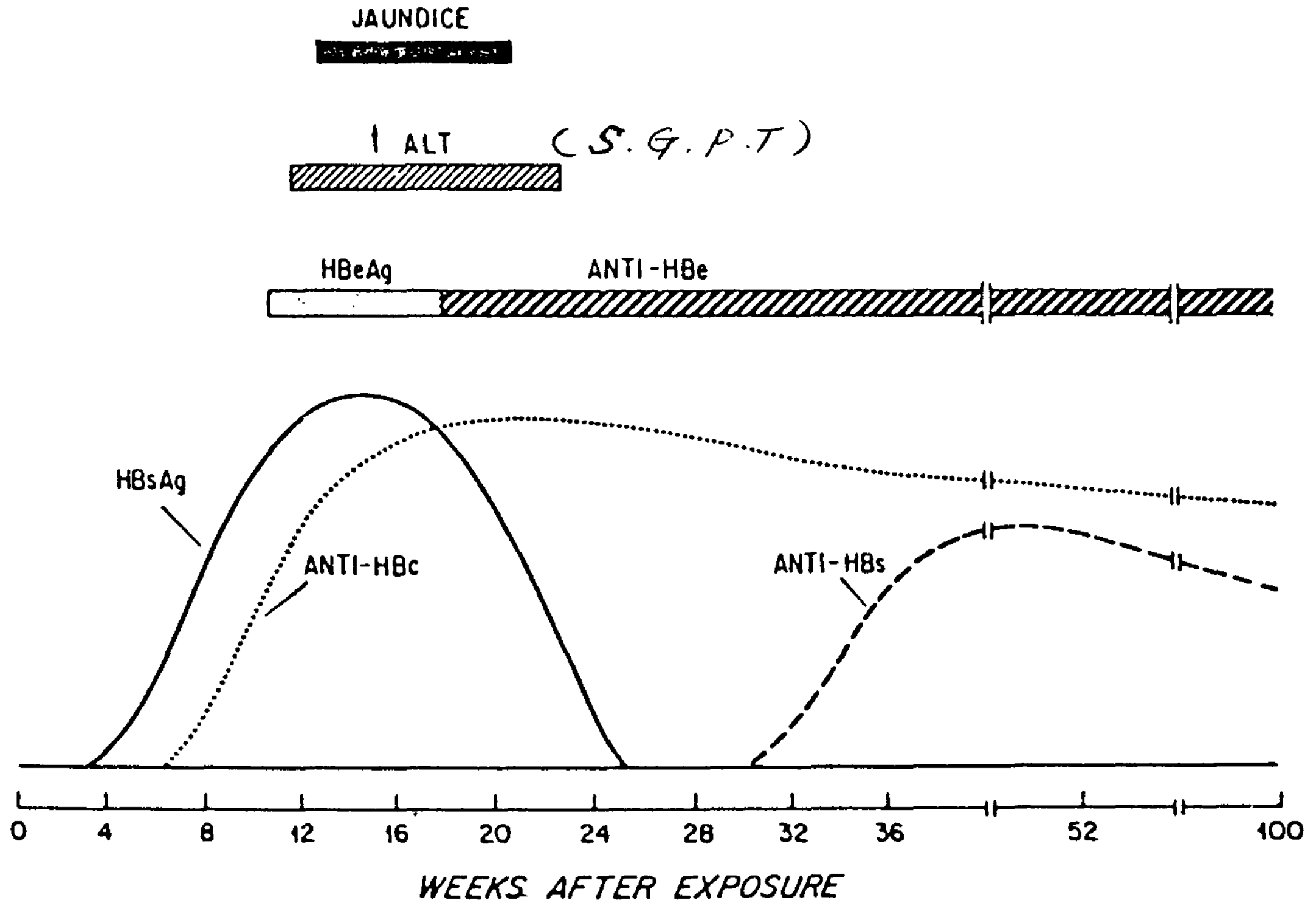
抗 原	抗 体
HBsAg =바이러스의 外皮蛋白成分	anti-HBs
HBcAg =바이러스의 中心核	anti-HBc
HBeAg =바이러스 中心核의 一部	anti-HBe

스의 表面을 가리키며 숙주(감염받은 사람)에서 바이러스가 複製될 때 이 外皮蛋白이 多量 合成되어 循環系로 방출된다. B型肝炎바이러스 表面 抗原에 對한 抗体는 感染이나 免疫에 反作用으로 생겨나는데 이 抗体는 表面抗原이 血清内에서 없어진 후 數週내지 6個月이 지나야 檢出할 수 있다. (보기 5)

anti-HBs測定은 예전에 B型肝炎의 感染을받았는지 여부를 알아보는데 필요하며 희귀하게나마 慢性바이러스 保菌者를 檢出할 수도 있다.

Dane 素体的 核部分은 B型肝炎바이러스의 中心部 抗原을 말하며 이 核抗原(Core Antigen)에 對한 抗体는 表面抗原이 나타난 후 거의 2週후에 血清内에 나타나기 때문에 表面抗原에 對한 抗体價를 檢出할 수 있는 時期보다 數週내지 數個月 앞서게 된다.

따라서 表面抗原이 사라지고나서 이에對한 抗体가 나타나는 期間中에 최근 B型肝炎바이러스 感染을 받았는지 與否를 檢出할 수 있는 유일한 指標가 바로 이 核抗原에 對한 抗体가 되는 것이다. 만일 이 核抗原의 抗体의 力價가 높으면 이는 지금 바이러스의 複製(증식)가 일어나고 있음을 알수 있게 되는 것이다. 肝炎Be抗原은 바이러스核의 内部成分이며 이는 血清에서만 陽性으로 나오며 陽性은 感染性을 나타낸다. e 抗原에 對한 抗体는 그抗原이 사라진후 생겨나서 數個月내지 數年동안 지니게 되는데 이는 바로 感染이 지나쳐 갔음을 나타내준다. 그러나 이는 이期間에 肝硬化症이나 肝細胞性癌으로 進展될 수있



보기 5. 急性B型肝炎의 典型的인 臨床的 및 病理學的 特性의 圖解

다는 의미는 아니다.

### B型肝炎의 免疫

B型肝炎 表面抗原에 對한 抗体는 B型肝炎 바이러스의 感染을 防衛한다. 精製된 B型肝炎 表面抗原이나 最近 순수 生合成된 免疫血清을 가지고 高度의 危險集團에 對해 免疫注射하는 方法은 代체로 成功的이었다. 免疫注射를 맞은 同性 戀愛者와 病院從事者들중 90%이상이 血清 전환 (抗体陰性血清이 陽性으로 바뀌는 狀態)을 보였는데 이는 防衛하는 表面抗体가 나타난 것이다. 慢性保菌率이나 肝細胞性癌의 發生빈도가 세계 어느 地域이 높은지는 아직 잘 알려있지 않는데 대규모적인 免疫事業을 벌이는 것은 B型肝炎 바이러스 感染과 肝癌을 預防하는데 도움이 될 것이다.

### 〈要 點〉

B型肝炎 바이러스는 한患者에 限定된 急性肝炎뿐 아니라 初期慢性肝疾患이나 原發性肝癌을 일으킬 수 있으며 또는 一生 바이러스 保菌狀態를 가져올 수도 있다. 主된 問題는 初期狀態에서 肝疾患의 어느 方向으로 病이 進展될 것인가 하는지를 予見하는 것이다.

### 肝炎 바이러스의 慢性保菌者

B型肝炎 바이러스는 불현성慢性 保菌者의 저장器내에서 오래 살아 남게 되는데 이는 B型肝炎 表面抗原을 계속 檢出해 보면 알 수 있다.

세계人口의 거의 5%인 약 2억이나 되는 많은 사람들이 B型肝炎 保菌者로 추정되고 있다. 地理的 빈도로 볼때 그 이환율은 B型肝炎의 이

환율과 거의 같이 다양해서 日本이 約 2%인 반면 대만의 건강한 남자 군인의 15%가 B型肝炎表面抗原의 陽性으로 나타났다.

불현성 보균자의 肝機能檢査와 肝細胞學的 檢査에 関한 논문들도 아주 다양하다. 日本의 最近한 研究는 거의 10%가 혈청아미노트랜스페라제의 상승을 보이고 있다고 한다. B型肝炎의 保菌은 통계적으로 남자에게서 만성간염질환과 간세포성암의 위험을 증가시킨다.

肝細胞性癌으로 進展되는 比較危險度는 地理的으로 다양한데 英國에서는 남자불현성 보균자가 全人口에 비해 42배나 높고 대만에서는 남자 불현성 보균자가 항원 양성 남자에 비해 무려 223배나 높다.

대만에서 불현성 보균자의 癌발병률은 抗原陰性남자가 10萬名당 5名인데 반해 保菌者남자는 10萬名省 1,158名이나 된다.

〈要 点〉

불현성 B型肝炎보균자는 慢性肝炎疾患이나 初期肝癌 및 델타肝炎의 危險이 극히 높은 集團이다.

델타型肝炎

델타型肝炎은 肝學에서는 最近 발견된 型으로 일종의 B型肝炎 寄生疾病으로 부를 수 있겠다. 델타형 혹은 D型肝炎바이러스는 삼각형의 中心核과 이를 둘러싸고 있는 B型肝炎바이러스에서 빌려온 외막 屬白炎外皮로 이루어진 특이한 혼합구조를 지니고 있다. B型肝炎바이러스의 表面抗原이 없으면 델타형 바이러스가 複製될 수 없으며 病原性을 갖지도 못한다. 그렇기 때문에 델타型肝炎은 B型肝炎 患者에게서만 동시에 또는 과도한 感染狀態로 일어날 수 있다.

델타형 과도感染狀態는 前에 불현성이거나 미약한 感染만 보였던 B型肝炎바이러스 表面抗原 보균자에게서는 重하거나 간혹 전격성 慢性肝炎을 일으킬 수 있다. 실제적인 비율로 볼때 델타

형바이러스는 급발성肝炎의 主要原因이 되고 있으나 B型肝炎과는 달리 델타型肝炎에서는 肝細胞性癌이 거의 發生하지 않는다.

D型肝炎바이러스는 두가지 形態의 主된 感染經路를 통해 널리 퍼진 地理的 分布를 보이고 있는데 이 D형바이러스가 제일 먼저 발견된 이태리남부, 中東 및 아프리카 그리고 남아메리카 等地의 유행地域에서는 性生活 등 밀접한 접촉을 통해 感染이 일어나는 것으로 생각된다. 이와 반대로 서부유럽과 미국같은 비유행지역에서의 D型肝炎바이러스 感染은 皮膚를 자주 노출하는 集團에 의거 限定되어 있다. 이제는 델타型肝炎이 그리 희귀한 疾病이 아닌데 미국에서는 慢性 B型肝炎과 전격성肝炎환자의 20~30%가, 그리고 대만에서는 거의 10%가 이 델타형인 것으로 알려지고 있다.

혈우病환자나 마약중독자같은 危險이 높은 集團의 中間매개체를 통해서 AIDS (후천성 면역결핍증) 같은 델타型肝炎이 일반 사람들에게 퍼지게 되었다. 그러나 특발성 患者는 미국내의 위험이 높은 集團과는 관계가 없는 것으로 이미 알려지고 있다.

불현성 D型肝炎바이러스 保菌狀態도 반드시 있다는 사실이 最近 疫學調查에서 나타났다.

델타형바이러스도 B型肝炎이환율이 높은 아시아 人種같은 지금까지의 예비集團에서 옮겨져서 퍼질 것임이 필연적인것 같다.

〈要 点〉

델타型肝炎바이러스는 단독으로는 침해를 하지 않으나 B型肝炎보균자에게는 심한 급성 또는 만성 B型肝炎을 일으키는 원인이 된다.

non-A, non-B型肝炎

non-A, non-B型肝炎은 적어도 세종류의 바이러스로 오는 간장의 感染疾患이다. 아직은 이렇다할 특이 血清檢査가 없기 때문에 疫學的 特



**보기 6. non-A, non-B型 肝炎바이러스**

- 血液으로 옮겨지는 non-A, non-B型肝炎 바이러스
- 血液凝固因子로 옮겨지는 non-A, non-B型肝炎 바이러스
- 流行性 水因性 non-A, non-B型 肝炎바이러스

성에 따라 이 바이러스를 命名하는 것이 바람직하다. (보기 6)

血液으로 전염되는 또는 응고인자로 전염되는 또는 유행성 수인성의 non-A, non-B型 肝炎의 여러 이름은 과거의 感染性이라던가 短期잠복기 및 血清性 또는 長期잠복기 肝炎등 여러 이름을 연상시켜 준다.

non-A, non-B型肝炎이 어느 種에 屬하는가 하는 決定은 당분간 血清學的 檢査로 이미 알고 있는 바이러스性 肝炎의 病原學的 因子를 除外시켜 나가는 方法에 기초를 두고 있다. 3種類의 non-A, non-B型 肝炎바이러스에 依한 現성感染은 임상적으로 서로 비슷하기 때문에 病原바이러스의 구분은 주로 疫學的인 특성에 의존한다.

**血液으로 전염되는 non-A, non-B型 肝炎**

血液으로 전염되는 non-A, non-B型 肝炎은 輸血을 받은 患者에게서 생기는 肝의 急性바이러스性 感染으로 B型肝炎의 血清學的 標識型이 없는 것이 특징이다. 이들 感染의 거의 全部가 한 種類의 바이러스로 일어난다는 증거도 있다.

미국에서 輸血后 肝炎의 80내지 95%가 non-A, non-B型 바이러스때문에 發生되며 유럽에서도 거의 10%에 달한다. 輸血者에게 non-A, non-B型 肝炎을 옮기는 대다수가 과거에 輸血을 받은 적이 없으며 臨床적으로 뚜렷한 non-A, non-B型 肝炎을 지니고 있는 患者도 前에 輸血을 받은 적이 거의 없다. 명확치 않는 經皮感染이 아마도 이들 患者의 感染機轉인것 같다.

血液으로 전염되는 non-A, non-B型 肝炎患者의 約 75%는 증세도 없고 黃疸도 없는 것 같다. 전격性 肝炎은 A型肝炎에서 보다는 자주 발생하나 B型肝炎보다는 드물게 일어난다. 이들 患者의 約 95%가 慢性肝炎으로 進展되어 오래 지속되거나 活動性일 수도 있다.

**응고因子로 전염되는 non-A, non-B型 肝炎**

응고因子로 전염되는 non-A, non-B型 肝炎은 응고因子 VIII과 IX의 濃縮으로 전염되는데 이는 B型肝炎의 血清學的 表識이 없는 것이 특징이다. 여기에 관련된 바이러스는 輸血에 관련된 바이러스와는 다르다는 증거가 있다.

바이러스 전염形態에 一致해서 non-A, non-B型 肝炎의 거의 모든 患者가 血友病患者들이다.

응고因子로 전염된 non-A, non-B型 急性肝炎 患者의 40% 以上이 慢性肝炎을 일으키며 이들 慢性肝炎의 거의 절반은 活動性이다.

**유행성 水因 non-A, non-B型 肝炎**

유행성 水因性 non-A, non-B型 肝炎은 大便이 經口的으로 전염되어 기인하거나 특히 오염된 水原을 통해 전염된 바이러스에 기인하는데 이 바이러스는 A型肝炎바이러스와는 血清學的으로 아무 관련이 없다. 인도와 네팔에서는 이들 疾患의 유행事例가, 소련에서는 특발성 그리고 영국과 미국에서는 의심이 가는 case가 보고되었다. 이 感染의 잠복기는 짧고 患者의 반 이상이 임상적 증상에서 熱이 있다. 사망률이 높고 아직까지 慢性肝炎환자는 보고된바 없다. 비록 유행성 水因性 non-A, non-B型肝炎은 여러面에서 A型肝炎과 비슷하나 두바이러스는 血清學的으로 아무 상관이 없다. 전염성 水因性 non-A, non-B型肝炎 바이러스는 아마도 새로 알려

보기 7. 慢性肝炎의 原因

原 因	퍼 센 트
B型 肝炎	50
델타型 肝炎	?
Non-A, Non-B型 肝炎	15~20
알 콜	20
自家免疫 肝炎	15~20
藥 物	(회귀)
선천적인 新陳代謝障礙	
- Wilson氏病	(회귀)
- α <sub>1</sub> -抗트립신결핍증	(회귀)

진 A型 肝炎바이러스 일 것이라는 의견이 제시되었다.

〈要 点〉

Non-A, Non-B型 肝炎은 적어도 완전히 다른 3種의 바이러스에 기인되는 일종의 感染疾患이다. 經皮的으로 전염되는 두가지 型은 初期 肝癌으로 進展되는 것을 除外하고는 予后的으로 B型肝炎과 비슷하며, 經口的으로 전염되는 型은 A型肝炎과 비슷하다.

慢性肝炎

慢性肝炎은 6個月間 지속되는 肝機能의 損傷, 組胞學的인 變化 및 면역形態의 變化 등 세가지 變化로 要約될 수 있다. 그러나 그 生化學的 細胞學的 및 免疫學的 증상이 잠시만 이루어지기 때문에 만성肝炎의 定義를 내리는데 變덕스러운 要素가 뒤따랐다.

慢性肝炎은 疾病實體가 아니라 여러가지 환경이 일으키는 증세이다. (보기 7)

B型, D型 및 non-A, non-B型 바이러스性 肝炎이 가장 흔한 原因으로 全 患者의 약70%를 차지한다.

알콜이 그다음 原因으로 거의 20%의 분포를 차지한다.

공식적으로는 狼瘡性 肝炎(Lupoid Mepatitis)으로 부르는 自家免疫肝炎은 毒단으로 또는 바이러스性 肝炎과 연관성을 갖고 발생할 수 있다.

과량의 투약이나 선천적으로 신진대사에 異常, 특히 Wilson氏病 그리고 α-抗트립신 결핍증등이 나머지 몇퍼센트를 차지하는 慢性肝炎의 原因이 되고 있다.

慢性肝炎은 慢性지속성肝炎과 慢性침해성으로 일컫는 慢性活動性肝炎등 두 形態로 구분된다. 만성지속성간염은 바이러스性 肝炎과 연관되어 있을 경우에만 발생하는 것이며 이는 더이상 病이 進전되지 않고 대개 몇년후 저절로 完化된다.

B型肝炎바이러스의 表面抗原이 陽性인 慢性活動性肝炎의 2/3가 5년이내에 肝硬化症으로 進展되며 B型 表面抗原 陰性患者는 거의 1/3정도가 그와 같이 된다. 肝細胞性癌은 B型肝炎表面抗原 陽性患者群에서만 發生한다.

慢性活動性肝炎으로서 B型 表面抗原 檢査에서 계속해서 陽性인 患者의 5年 生存率은 約50%이다. 만일 이 抗原에 對한 抗体가 급작히 大量으로 生成되어 B型 表面抗原이 사라지거나 自家免疫肝炎으로 전환된다면 生存率은 훨씬 좋아진다.

바이러스에 依한 慢性活動性肝炎에 對한 效果的인 治療는 아직 없다. 顯性自家免疫肝炎의 活動性은 corticosteroid나 azothioprine등 두 가지 藥物 治療로 감소시킬 수 있다.

〈要 約〉

慢性肝炎은 여러外部的 환경이나 바이러스性 肝炎 및 가장 흔한 술에 기인된다. 만성지속성간염은 실제로 후유증이 없이 낮은 반면 만성 活動성간염은 점차 進전되어 患者 대다수가 사망하는 經路를 밟고 있다. 지속성인지 活動성인지를 分辨해서 平均이상의 좋은 预后를 가진 活動性 患者를 찾아 내는 것이 主된 문제이다.

肝硬化症

간경화증은 만성활동성간염이나 알콜중독에서 부수적으로 생기는 것이 아니며 이는 病原學的 形態에 따라 다음과 같이 빈도가 높은 順으로 나



보기 8. 肝硬化症의 病原學的 類型

病原學的 類型	占有率
알콜성 硬化症	50
특발성 硬化症	35
肝炎 后期性 硬化症	10
原發性 膽管 硬化症	
血色素 症	

열할 수 있다. (보기 8)

- 알콜성 간경화증
- 특발성 간경화증
- 간염후기성 간경화증
- 초기 담관경화증
- 혈색소증

이는 영국에서 발생하는 간경화증의 여러 형태를 빈도順으로 나열했는데 B型간염의 이환율이 높은 아시아에서는 B型肝炎에 의한 간경화증이 첫째가 될 것이다.

### 臨床的 經過와 복합증

대부분 환자들이 회복할 수 없는 간손상-요사이는 말기 간질환으로 일컬음-, 문맥성 고혈압에 의한 胃腸管出血 및 肝細胞性癌으로 死亡한다. 영국에서 간경화증 환자의 2/3는 診斷이 처음날 때 미리 肝失調나 문맥성고혈압 혹은 이들 두복합증세를 지니고 있다.

肝細胞性癌의 發病率이 낮은 나라에서는 癌이 통상 기존의 간경화증의 후기進展상태인데 대만 같이 肝疾患 위험이 높은 地域에서는 간경화증이 불현성 경향을 띄우고 있다가 그 疾病의 첫 증세가 나타날 때에는 患者 대다수가 肝癌으로 나타난다. 최근 여러 研究 데이터는 肝硬化症 특히 B型肝炎에 의한 硬化症이 肝細胞性癌의 主된 原因이라는 가설을 입증해 주고 있다.

### 予 后

18年間の 한 추적調査에서 英國에서의 肝硬化症 死亡率은 診斷后 첫해에 가장 높은 것으로

나타났다. 알콜성 간경화증의 5年生存率은 35%를 차지해 年死亡率의 1000%를 상회하는 수치에 해당하며 특발성과 肝炎后期性 肝硬化症의 5年生存率은 15%에 지나지 않아 年死亡率의 수천%에 이르렀다.

失調性 肝硬化症과 胃腸管出血이 있는 患者는 集中的인 現代的 治療를 받아도 診斷后 5年以内に 死亡한다. 그러나 但 失調性 알콜성肝硬化症 患者가 알콜을 節制했을 경우에는 壽命 延長에 좋은 效果를 가져왔다.

禁酒하고 3年生存한 患者의 死亡率은 对照群의 一般死亡率對比 1000%에서 약 600%로 떨어졌다.

獨逸에서의 한 調査研究에서도 이같은 결과가 확인되었는데 15年間の 調査期間에서 患者의 病 정도가 肝硬化症이 輕減된 것으로 나타났다.

### 〈要 点〉

肝硬化症의 予后는 예전과 마찬가지로 역시 좋지 않는데 予后가 약간 좋은 group이 있다면 禁酒를 단행한 알콜성肝硬化症 患者群이다.

肝機能이 補償되는 狀態로 있는 期間중에 肝硬化症을 확진하는 것이 큰 문제이다(肝의 기질적 변화가 있어도 기능적으로는 정상을 나타내는 상태에서 간경화증을 알아내는 것이 문제임).

### 肝細胞性 癌

原發性 肝癌에는 다음과 같은 類型이 있다.

(보기 9)

- 肝細胞性癌

보기 9. 原發性 肝癌

Hepatocellular carcinoma (malignant hepatoma)
Cholangiocellular carcinoma (cholangiocarcinoma)
Mixed liver carcinoma (hepatocholangiocarcinoma)
Nepatoblastoma
Angiosarcoma of the liver
Others

- 膽管細胞性癌
- 혼합性癌
- 肝症細胞腫
- 脈管症細胞腫
- 기타 희귀한 腫瘍

肝細胞性癌은 惡性 肝癌으로 부르는데 지금까지 가장 흔한 型이며 予后에 있어서도 가장 惡性인 단단한 腫瘍을 말한다.

肝細胞性癌의 發生頻度, 臨床的 양상 및 自然歷에는 地域的인 차이가 있어서 유럽과 미국에서는 모든 癌의 1%를 차지하고 있는데 반해 아프리카나 아시아의 몇몇 지역에서는 남자가 50%, 여자가 20%로 알려지고 있다.

日本의 한 큰 病院 입원환자중 細胞性癌 發生頻도가 가장 높은 연령은 50세와 60세 사이였다. 다음 調査와 같이 이 Group을 위험별로 구분해 보면 흥미있다. (보기 10)

- 환자의 25%만이 과거에 간염을 앓았던 적이 있다.

- 이들 환자의 40%와 그 가족중 최소 한명인 30%가 B型肝炎바이러스表面抗原陽性이었다. 이 수치는 전 일본국민의 이환율 7%에 비해 월등히 높다.

- B型肝炎表面抗原에 대한 抗体를 지니고 있는 환자는 20%로 나타났다.

- 거의 85%의 환자는 癌을 除外한 나머지 肝部分에 硬化症을 지니고 있었다.

이같은 사실들은 日本에서의 肝細胞性癌은 B型肝炎 및 肝硬化症과 밀접한 연관성이 있다는 것

보기10. 日本의 肝細胞性 癌患者의 특징적인 樣相

樣 相	퍼 센 트
본인의 肝炎歷	25
HBsAg 陽性	
- 환 자	40
- 가 족	30
Anti-HBs	20
肝硬化症	85

을 나타내 주고 있다. 외부로 나타나는 증세들은 비전형적이었으며 약 10%만이 肝腫瘍을 보이고 있었고 黄疸에 나타난 환자는 단 3%에 지나지 않았으나 환자의 80%정도가 혈청  $\alpha$ -fetoprotein值의 上昇을 보였다.

診斷后 1年生存率이 20%에 지나지 않았다는 사실은 血清  $\alpha$ -fetoprotein值가 肝細胞性癌의 鑑別檢査로 적절한 것인가를 評價하는데 고려되어야 할 점이라 하겠다. 그러나 알래스카 에 스킴족에 對한 한 추적조사에서 몇 case는 肝細胞性癌이 임상증세를 나타내기 2年前에 이미  $\alpha$ -fetoprotein이 上昇되었다.

〈要 点〉

肝細胞性癌은 아시아 人種에게 있어서는 通常慢性肝疾患의 合併症이다. 이 부수적으로 발생하는 肝疾患이 불현성으로 있는 限, 이를 檢出해 내는 것이 가장 큰 문제이다.

急性바이러스性肝炎, 慢性肝疾患 및 原發性肝癌과 保險查定

講座의 마지막 단원으로 저자는 急性바이러스性 肝炎이나 慢性肝疾患 그리고 原發性 肝癌에 對한 지식의 要点을 保險查定人의 必要에 따라 연관시켜 기술코져 한다. 지금 이 상황에서 저자는 慢性肝疾患이라는 用語가 바로 慢性肝炎과 肝硬化症을 일컫기 爲해 사용되었다는 것을 다 시금 일깨우고 싶다.

의심이 있거나 확증된 肝疾患이 있는 保險契約者의 医学的 選擇을 爲한 다음 몇가지 原則을 우리가 알고있는 疫學的 및 臨床的 事實에서 유출해 낼 수 있다. (보기 11)

- 急性 肝炎歷이 있는 契約者는 그 感染을 일으킨 바이러스의 型을 알아내야 한다.

- B型 肝炎歷이 확실한 契約者에서는 慢性肝疾患의 病進展 可能性이 있는지 없는지를 確증해야 한다. 이는 델타型肝炎과 經枝肝炎인 Non-

보기11. 医的選択의 原則

急性肝炎歴 : 관련된 바이러스型을 확인할 것.  
 확실한 B型 肝炎 : 慢性肝炎으로 進行되었는지 여부 확인할 것.  
 확실한 慢性肝炎 : 慢性持續性인지 慢性活動性인지 구별할 것.  
 不明確한 肝疾患 : 保菌狀態, 慢性肝疾患 또는 肝癌이 아닌지 檢出할 것.

A, non-B型 肝炎에도 함께 적용된다.

- 慢性肝炎歴이 있는 契約者에서는 慢性 非活動性인지 活動性인지 구별해야 한다.

- 알고 있거나 뚜렷이 診斷받은 肝疾患이 없는 경우는 慢性바이러스 保菌狀態인지 또는 뚜렷이 나타나지 않는 慢性肝疾患이나 原發性肝癌이 아닌지 점검해야 한다.

제시된 原則이 모두 같은 重要度を 갖는 것이 아니고 경우에 따라 변할 수 있다. 예를들어 바이러스型을 알아내려면 특히 회복이 지연되거나 아직 완전치 않은 急性肝炎后 즉시 하는것이 중요하다. 그러나 急性肝炎을 앓고 적절한 기간에 완전히 회복되어 合併症도 없는 수년후의 狀態에서 그 原因 바이러스型을 알아낸다는 것은 어려운 일이다.

불현성 B型바이러스 保菌者를 檢診해 내는데 드는 時間과 비용은 B型肝炎 이환율이 낮은 지역뿐 아니라 아주 높은 人口集團을 爲해서는 아무런 문제가 되지 않는다. 이환율이 높은 人口集團의 경우에 있어서는 保菌狀態와 관련된 死亡率은 이미 기존사망률에 포함되어진 것 같다. 불현성 慢性 肝疾患이나 原發性 肝癌은 특히 이환율이 높은 地域에서 檢出하려는 것은 檢出되지 않은 모든 患者는 결국 초기에 死亡할 것이기 때문에 경우가 다르다.

保險査定人은 이 原則과 관련된 정보를 의학 연구인이나 의사 및 病院 자료에서 이미 얻을 수 있는데 만일 그렇지 못하다면 保險査定을 爲해 다음 조사를 고려해볼 수도 있다. (보기12)

보기12. 診斷方法

身体檢査  
 肝機能檢査  
 血清學的 標識  
 $\alpha$ -fetoprotein  
 腹部 超音波檢査

- 신체검사
- 간기능검사
- 혈청학적검사
- $\alpha$ -fetoprotein 검사
- 복부의 초음파진단

위에 제시된 方法들은 일반적으로 널리 利用할 수 있으며 위험이 없을 뿐 아니라 受檢者도 불편이 적다. 검사 결과는 통상 24내지48시간내에 얻을 수 있으며 檢査 수가도 하나씩 한다면 적당하다고 본다. 여러 檢査方法의 價値는 관련된 질병에 따라 다르다.

身体檢査

신체검사로써 급성간염을 일으키는 바이러스가 무슨형인지 구분하거나 불현성 보균자를 검출할 수는 없으나 다른 면에서 볼 때 만성肝疾患자를 檢出해 내거나 評價하는데 신체검사는 역시 미증유의 수단이 된다. 이러한 점에서 肝의 견실함이 어떠한가를 신빙성있게 기술한다는 것은 실제적인 크기를 표시하는 것보다 더욱 중요한 것이다.

그러나 肝의 단순 肥大 특히 3橫指 넓이 이상의 肥大는 무시해서는 안된다. 이 경우 다른 미약한 肝炎이거나 이따금 알콜에 의한 脂肪肝의 증상일 수도 있다.

최근 서유럽과 일본에서 각각 독립적으로 실시한 단순 肝肥大가 있는 保險加入者의 經驗 死亡率 調査에서 標準的 死亡率에 비해 2 배 내지 3 배의 死亡率을 보였다.

### 肝機能検査

전통적인 간기능검사 종목은 血清 Bilirubin, aminotransferase, alkaline phosphatase나  $\alpha$ -glutamyltransferase 및 血清蛋白전기영동 분획 등이다.

공식적으로는 transaminase로 알려진 血清 aminotransterase는 慢性肝疾患 診斷에 확실한 가치가 있다. aminotransferase가 상승되면 感染이 進行中인 것을 나타내고 이 數値가 正常이면 몇몇 경우를 제외하고는 病的狀態에 屬하지 않음을 나타낸다.

### 血清學的 標識

특이 抗原이나 抗体를 檢出하기 爲한 血清 檢査는 바이러스性 肝炎의 病原學的 診斷이나 바이러스의 複製가 進行中인지를 알아내거나 또는 바이러스 保菌者를 구별하는 유일한 비투과 檢査方法이다.

B型急性肝炎에서 만일 血清表面抗原 力價가 2~3週 간격을 두고 2회에 걸쳐 正常値로 나온다면 이는 병세의 회복을 예견하거나 또는 慢性肝疾患으로 進展되는 것을 의미하게 된다.

### $\alpha$ -fetoprotein

血清内  $\alpha$ -fetoprotein의 測定은 의심스럽거나 확정된 만성간질환이 있는 患者가 細胞性 肝癌이나 다른 惡性腫瘍을 갖고 있는지 여부를 檢診하는데 必要하다. 200mg/ml 以上値는 실제로 病理的 有意狀態임에도 불구하고 이 以下는 假陰性또는 陰陽性으로 나타날 수도 있다.

### 腹部 超音波 診斷

복부의 초음파 검진은 肝肥大와 肝癌檢出 및

감별診斷에 특히 도움이 된다.

이 임상적 소견의 유일한 근거로서는 正常 크기의 肝을 하위평면도로 눌러 있는 상태를 볼수 있는 것이다.

肝癌은 초음파검사로 확실히 검출해낼 수 있다. 측정할 수는 그 病巢의 크기는 환자의 크기에 비례해서 달라진다. 비만한 환자에서는 직경 3~4 cm의 mass를 못보고 넘어갈 수 있는가 하면 여인 사람에서는 직경 1 cm의 病巢들도 檢出할 수 있다.

### 結 論

結論的으로 發表者는 B型肝炎의 감염 이환율이 높은 地域에서 바이러스性 肝炎이나 慢性 肝疾患 및 原發性肝癌의 危險度를 판단하는 문제에 直面하는 保險査定人을 爲해서 일련의 行動과정을 제시하고자 한다.

醫學的인 檢査(診療)가 필요하다고 생각되면 患者를 반듯이 누운 체위에서 조심스러운 복부 觸진을 시술한다.

비교적 고액 契約者는 모든 연령층에서 血清 almine amino transferase (GPT)와 B型肝炎 表面 抗原 및 e-抗体檢査를 하도록 하며 가입연령 50세가 넘는 경우는 血清蛋白電氣泳動分劃 및  $\alpha$ -fetoprotein을 추가토록 하고 액수가 아주 높은 고액契約者는 肝의 초음파檢診을 하도록 한다.

최근에 급성간염의 병력이 있는 契約者는 加入을 연기토록 한다. 그러나 만일 임상적으로 완전히 회복된 후 6개월이 경과되었거나 A型肝炎이 나타났다면 연기시킬 必要는 없다.

B型肝炎에 대해서는 表面抗原의 力價가 충분히 正常으로 떨어졌는지를 알아볼 필요가 있겠다.

만일 慢性肝炎 契約者의 B型 表面抗原이 아니면 加入을 거절한다.

慢性지속성肝炎은 標準値로 받을 수 있고 自家免疫型的 慢性活動性 肝炎은 정도가 높은 標準

下值 基準으로 加入시킬 수 있다.

肝硬化症 契約者는 謝絶한다. 단 알콜性 肝硬化症으로 거의 3年間 금주하고 있는 契約者로서 血清  $\alpha$ -fetoprotein이나 肝의 초음파 소견이 肝癌을 나타내지 않는 조건에서는 例外로 할 수도 있다.

바이러스性 肝炎이나 慢性肝疾患 및 原發性肝

癌을 査定하는데는 아마도 医学的 要件에서 약간의 變化가 있을 뿐 최근 수십년간 이렇다할 變動이 없었다는 것이 유감스럽다. 그러나 B型肝炎이 治療되지 않고 末期肝疾患과 原發性 癌에 對한 肝移植수술 후 수명연장이 충분히 改善되지 않는 限 根本的인 變化는 기대할 수 없을 것이다.

# LIVER DISEASES AND LIFE UNDERWRITING

M. L. Hefti\*

Lecture Presented at the Annual Meeting of the Korean Life Insurance Medical Science Association in Seoul on 5th October, 1985

## 1. INTRODUCTION

Mortality from chronic liver disease—a term often used to designate chronic hepatitis and hepatic cirrhosis—has been rising steadily in most countries in the last 25 years. It ranges now within the ten leading causes of death in the United States as well as in Japan. For Japanese males between 45 and 65 years of age, it is even the fourth most frequent cause of death.

Two very common disorders—acute viral hepatitis and alcoholic liver injury—are the most common causes of chronic liver disease. Hepatic failure—or end—or end-stage liver disease as it is now labelled—and primary cancer of the liver are its usual outcome.

This paper deals with some elements in the chain that may lead from acute viral hepatitis to chronic liver disease and primary cancer of the liver.

No attempt will be made to present a comprehensive essay on the subject. Only selected aspects will be briefly mentioned, because they make the headlines of today's medical literature or for their particular relevance to the life underwriter.

As a conclusion, some practical consequences for day-to-day life underwriting will be suggested.

## 2. SELECTED ISSUES ON VIRAL HEPATITIS, CHRONIC LIVER DISEASE AND PRIMARY CANCER OF THE LIVER

### 2.1 ACUTE VIRAL HEPATITIS

Acute viral hepatitis is a systemic infection affecting predominantly the liver. Recent evidence indicates that it can be caused by at least eight distinct vi-

---

\*Max L. Hefti, M.D., Chief Medical Officer,  
Swiss Reinsurance Company, Zurich (Switzerland)



ruses (Exhibit 1) :

- hepatitis A virus
- hepatitis B virus
- hepatitis delta virus
- at least three different viruses for non-A, non-B hepatitis
- cytomegalovirus
- the Epstein-Barr virus.

There is little difference between the clinical course of acute hepatitis due to the various causative viruses. It may therefore be difficult to make an aetiological diagnosis based on clinical and biochemical evidence only.

Aetiological diagnosis, even in retrospect, may however, be important due to the different potential long-term course and long-term prognosis associated with the different viruses. It may be achieved using serological tests. Such universally accepted tests exist for all known aetiological agents of viral hepatitis except for those of non-A, non-B hepatitis.

Acute viral hepatitis—regardless of which type—typically produces symptoms, including liver enlargement, for one or two weeks prior to the onset of dark urine and jaundice.

The icteric phase lasts four to six weeks. The absolute level of the serum bilirubin appears to have some prognostic significance: levels in excess of 342  $\mu\text{mol/l}$  (20mg/100ml) may indicate more severe disease. In contrast the acute level of transaminases—now labelled amino-transferases—does not correlate well with the degree of liver damage.

The course of acute viral hepatitis is usually uneventful with clinical, biochemical and histological recovery completed three to four months after the onset of jaundice.

There are exceptions, however, where an atypical course or complications take place (Exhibit 2) :

- some, like protracted acute hepatitis, relapsing acute hepatitis and chronic persistent hepatitis are common to all aetiological forms;

- acute fulminant hepatitis due to massive liver necrosis is primarily seen in hepatitis B, less frequently in non-A, non-B hepatitis, and only occasionally in hepatitis A. The mortality is exceedingly high, but patients who survive may have complete biochemical and histological recovery;

- chronic active hepatitis occurs only in hepatitis B and, even more often, in two of the three types of non-A, non-B hepatitis;

- the chronic carrier state seems to be an exclusivity of hepatitis B and delta;

- there is evidence that the hepatitis B virus might be a direct cause of hepatocellular carcinoma.

## Quintessence

Several completely different viruses can cause acute hepatitis.

The clinical manifestations of the various types are similar, but the potential long-term course of the disease varies much depending on the virus involved.

## 2.2 HEPATITIS A

Hepatitis A, in adults, produces almost always symptoms and jaundice. In children, however, the illness is more likely to be asymptomatic and anicteric. The majority of patients recover clinically, biochemically and histologically within two to four months from the onset of jaundice.

A small percentage will have a delayed recovery due to protracted acute hepatitis, relapse of the acute attack, or chronic persistent hepatitis. The latter may last for several years, but it will generally resolve without damage as judged by liver function tests and liver biopsy. Cases of fulminant hepatitis have been reported during some epidemics.

Progression toward chronic active hepatitis and a hepatitis A carrier state are unknown.

## Virology

Hepatitis A virus belongs to the enterovirus group. It represents the hepatitis A antigen and it can be isolated from the liver, bile, stools and blood during the late incubation period and acute pre-icteric phase of the illness.

Antibody against hepatitis A antigen can be detected in the serum during incubation, acute illness, and early convalescent period. This acute-phase antibody is predominantly of the immunoglobulin class M. During convalescence, however, antibody from the immunoglobulin class G becomes predominant.

Following acute illness antibody against hepatitis A antigen remains detectable indefinitely. It protects the patient from reinfection. From the diagnostic viewpoint it is the proof of previous infection.

All strains of hepatitis A virus identified to date are immunologically indistinguishable and belong to one serotype. It has been suggested that the virus causing epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis might be a newly recognized serotype of hepatitis A virus.

## Quintessence

Hepatitis A is a Self-limiting disease, and recovery from the acute attack means healing.

The only risk is diagnosing hepatitis A when another virus is involved

### 2.3 HEPATITIS B

Infection with the hepatitis B virus may cause a large spectrum of distinct conditions and diseases. Acute hepatitis is the classical—though not obligatory—presenting illness.

The major route of hepatitis B transmission is parenteral or—as it is now called—percutaneous. The obsolete name of serum hepatitis reflected the belief that blood transfusion was the primary route of hepatitis B transmission. This view is no longer correct, if it ever was. Today, the majority of post-transfusion hepatitis is not B, but non-A, non-B.

There are two other routes of transmission of hepatitis B: through intimate contacts and from mother to child.

Intimate contacts, in this context, means mainly sexual contacts. Transmission is through saliva and semen.

The transmission from mothers to their offsprings—also labelled vertical transmission—is infrequent in the West, but common in Asian countries. It has been demonstrated in Taiwan that infected babies are born not only to mothers suffering from acute hepatitis B during the last term of pregnancy but also to asymptomatic virus carrier mothers. Transmission seems to occur through the umbilical cord at the time of delivery.

#### Pathogenesis

The hepatitis B virus is not cytotoxic, that means that the virus itself itself does not damage the hepatic cell. The cellular damage and secondary clinical and biochemical manifestations are the result of the immune response of the body to infected hepatic cells. An efficient response will result in rapid elimination of the virus through selective destruction of the infected cells. Failure to eliminate the virus causes chronic diseases.

#### Clinical manifestations and sequelae

There is little difference between the clinical course of uncomplicated acute hepatitis A and B. However, in contrast to hepatitis A a significant proportion of hepatitis B in adults is asymptomatic and anicteric. On the other hand, symptomatic cases tend to be more severe in hepatitis B than in hepatitis A.

The major difference between the two diseases are their sequelae: unlike hepatitis A, hepatitis B may be a cause of chronic active hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In addition, there is an asymptomatic carrier state for hepatitis B.

## Predicting the course of hepatitis B

The long-term course of hepatitis B cannot be predicted by the level of the serum aminotransferases in the acute phase of the disease.

In contrast the serum concentration of hepatitis B surface antigen is a reliable indicator of the long-term prognosis of acute hepatitis B. In patients who eliminate the B virus normally, the serum concentration of this antigen falls linearly from the onset of jaundice, with a half-life time of one to two weeks. The majority of patients with antigenaemia persisting for six months, later develop chronic hepatitis.

Practically, it is possible to predict the outcome of acute hepatitis B either by repeated qualitative tests for hepatitis B surface antigen over months, or by the measurement of the antigen concentration on two occasions with an interval of ten to twenty days.

## Virology

The complete, infectious hepatitis B virus—also called the Dane particle—consists of a central core and an enveloping protein coat (Exhibit 3). In patients with hepatitis B the complete virus can be found in the serum, naked core particles can be found in the nuclei of hepatic cells, and loose fragments of the protein coat can be found in the cytoplasm of hepatic cells as well as in most body fluids.

A number of antigens and antibodies are associated with the hepatitis B virus. The three major antigens and corresponding antibodies recognized today include (Exhibit 4): hepatitis B surface antigen, core antigen and e-antigen.

The protein from the viral coat represents the hepatitis B surface antigen. During virus replication in infected persons the coat protein is synthesised in excessive amounts and released into the circulation.

Antibody against hepatitis B surface antigen is produced in response to infection or immunisation (Exhibit 5). It is usually detectable a few weeks up to six months after the surface antigen disappears from the serum. Measurement of anti-HBs is useful in documenting previous hepatitis B infection. It is rarely detectable in chronic virus carriers.

The naked core of the Dane particle represents the hepatitis B core antigen. Antibody to the core antigen appears in the serum approximately 2 weeks after the appearance of surface antigen. It precedes detectable levels of antibody to surface antigen by weeks to months. During the gap between disappearance of surface antigen and the emergence of antibody to surface antigen, antibody to the core antigen may be the only serologic marker of recent hepatitis B virus infection. If present in high titer it may reflect ongoing viral

replication.

The hepatitis Be antigen is an internal component of the viral core. It is found only in serum positive for the surface antigen and indicates infectivity.

Antibody to e-antigen appears after the disappearance of the corresponding antigen. It may persist for months or even years and indicates that the infection has been overcome. This does not imply that cirrhosis or hepatocellular cancer had no time to develop in the meantime.

#### Hepatitis B vaccination

Antibody to the hepatitis B surface antigen protects against hepatitis B virus infection. Vaccination of highrisk populations with a purified hepatitis B surface antigen and—very recently—with a fully synthetic vaccine, has been successful on the whole. More than 90 percent of vaccinated homosexuals and hospital workers have shown a seroconversion, that is the appearance of protecting surface antibody.

It is not known yet whether in parts of the world where chronic carrier rate and the frequency of hepatocellular carcinoma are high, vaccination on a large scale will help to control both hepatitis B virus infection and cancer of the liver.

#### Quintessence

Hepatitis B virus can result in selflimiting acute hepatitis as well as initiate chronic liver disease and/or primary cancer of the liver, or cause lifelong virus carrier state.

The main problem, at early stages, is to predict the likely course of the disease.

#### 2.4 CHRONIC VIRUS CARRIERS

The hepatitis B virus perpetuates itself in a reservoir of asymptomatic chronic virus carriers. These can be identified by the persisting finding of hepatitis B surface antigen.

It has been estimated that as many as 200 million persons world-wide, or approximately 5 per cent of the world population are hepatitis B carriers. The prevalence varies geographically much like the prevalence of hepatitis B. In Japan it has been estimated at about two per cent. In Taiwan 15 per cent of healthy male civil servants were found to be positive for hepatitis B surface antigen.

Reports on liver function tests and liver histology in asymptomatic carriers

vary considerably. A recent study from Japan seems to indicate that less than 10 per cent have elevated serum aminotransferases.

The carriage of hepatitis B substantially increases the risk of both chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in men.

The relative risk of developing hepatocellular carcinoma varies geographically. In Great Britain, the risk for asymptomatic male carriers is 42 times higher than for the general population. In Taiwan, the risk is 223 times higher for asymptomatic male carriers than for comparable antigen positive males.

The incidence of cancer in asymptomatic carriers, in Taiwan, is 1,158 per 100,000 male carriers as compared with five per 100,000 antigen negative males.

#### Quintessence

Asymptomatic hepatitis B carrier are a high-risk group for chronic liver disease, primary cancer of the liver and superimposed delta hepatitis.

### 2.5 DELTA HEPATITIS

Delta hepatitis is the latest discovery in hepatology. It may be called a parasitic disease of hepatitis B.

The hepatitis delta or hepatitis D virus has an unique hybrid structure consisting of a delta core and an enveloping protein coat borrowed from the hepatitis B virus. In the absence of hepatitis B surface antigen the delta virus is not able to replicate, and not pathogenic. Therefore, delta hepatitis occurs only in persons with hepatitis B, either simultaneously or as a superinfection.

Delta superinfection can cause severe and often rapidly progressive chronic hepatitis in hepatitis B surface antigen carriers who had previously been asymptomatic or had only mild hepatitis. Recent evidence suggests that the delta virus is a contributing factor in a substantial proportion of cases of fulminant hepatitis. Hepatocellular carcinoma, however, unlike in hepatitis B, is rare in delta hepatitis.

Hepatitis D virus has a widespread geographic distribution with two predominant patterns of transmission. In endemic areas such as Southern Italy - where the virus was first discovered - the Middle East and parts of Africa and South America, transmission is thought to occur through close contact, often of a sexual nature.

In contrast, in nonendemic areas such as Western Europe and the United States, hepatitis D virus infection is practically confined to groups with frequent percutaneous exposure.

Delta hepatitis is no longer a rare disease. It accounts for 20 to 30 per



cent of cases of chronic hepatitis B and fulminant hepatitis in the United States, and for nearly 10 per cent in Taiwan.

High-risk groups such as haemophiliacs and drug-addicts serve as a reservoir from which delta hepatitis like AIDS becomes disseminated within the general population. Sporadic cases are already being recognized outside of high-risk groups in the United States.

Very recent epidemiological research demonstrated that there must be an asymptomatic hepatitis D virus carrier state.

It appears inevitable that the delta virus will migrate and spread among such hitherto spared groups with high prevalence of hepatitis B, such as Asian populations.

#### Quintessence

Hepatitis delta virus alone is inoffensive. In hepatitis B virus carriers, however, it is the cause of severe acute and chronic disease of the hepatitis B type.

#### 2.6 NON-A, NON-B HEPATITIS

Non-A, non-B hepatitis includes infections of the liver caused by at least three viruses (see Exhibit 6). Since no universally recognized specific serological test is available yet, it has been suggested to designate the various viruses based on their epidemiological characteristics.

The names of blood-transmitted, coagulation-factor-transmitted, and epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis remind one of the infectious or short-incubation, and serum or long-incubation hepatitis of olden days. For the time being the generic diagnosis of non-A, non-B hepatitis remains based on the exclusion by serological tests of all other known aetiological agents of viral hepatitis.

Symptomatic infection caused by all three viruses of non-A, non-B hepatitis may clinically be similar, and the distinction between the viruses is based mainly on epidemiological characteristics.

#### Blood-transmitted non-A, non-B hepatitis

Blood-transmitted non-A, non-B hepatitis is an acute viral infection of the liver occurring in patients receiving blood transfusions and characterized by the absence of the serological markers of hepatitis B. There is evidence that most of these infections are caused by one virus.

Eighty to 95 per cent of posttransfusion hepatitis in the United States may

be attributed to a non-A, non-B virus. In Europe this is responsible for less than 10 per cent of the cases.

The majority of donors whose blood transmits non-A, non-B hepatitis to recipients have themselves never received a transfusion and many patients with clinically apparent non-A, non-B hepatitis have never been transfused. These cases are often referred to as sporadic non-A, non-B hepatitis. Inapparent percutaneous transmission is a likely mechanism of transmission in these cases.

About 75 per cent of patients with blood-transmitted non-A, non-B hepatitis may be symptomfree and anicteric. Fulminant hepatitis is more frequent than in hepatitis B.

Chronic hepatitis develops in up to 95 per cent of cases. It can be persistent or active in nature.

#### Coagulation-factor-transmitted non-A, non-B hepatitis

Coagulation-factor-transmitted non-A, non-B hepatitis is transmitted by concentrates of coagulation factor VIII and IX. It is characterized by the absence of serological markers of hepatitis B. There is evidence that the virus involved is different from the virus associated with blood transfusions.

In accordance with the mode of virus transmission almost all cases of this type of non-A, non-B hepatitis are haemophiliacs.

Chronic hepatitis develops in up to 40 per cent of acute coagulation-factor-transmitted non-A, non-B hepatitis. In nearly half the cases chronic hepatitis is of the active type.

#### Epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis

Epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis is caused by a virus transmitted by the oral-faecal route, particularly by contaminated water supplies. The virus involved is serologically unrelated to hepatitis virus A. Epidemics have been reported in India and in Nepal, and sporadic cases in the Soviet Union, and possibly in Great Britain and the United States.

The incubation period is short. The clinical symptoms include fever in more than half of the patients. The fatality rate is high. No cases of chronic hepatitis have been seen so far.

Although epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis resembles hepatitis A in many respects, the two viruses are serologically unrelated. It has been suggested that the virus of epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis might be a newly recognized of hepatitis A virus.

#### Quintessence

Non-A, non-B hepatitis is a group of infectious diseases caused by at least three distinct viruses.

The two percutaneously transmitted types resemble prognostically hepatitis B, except for primary cancer of the liver. The orally transmitted type resembles hepatitis A.

## 2.7 CHRONIC HEPATITIS

Chronic hepatitis is defined by the triad of impaired liver function, histological changes and alteration in the immune pattern lasting for at least six months. An arbitrary element has been introduced in the definition by starting on the minimal duration of the biochemical, histological and immunological signs.

Chronic hepatitis is not a disease entity, but a syndrome that may be caused by various conditions (Exhibit 7):

- Viral hepatitis of type B, D and non-A, non-B is the most common cause, accounting for nearly 70 per cent of the cases.
- Alcohol is the next common cause with a roughly 20 per cent contribution.
- Autoimmune hepatitis—formerly called lupoid hepatitis—may occur alone or in association with viral hepatitis.
- A large scale of drugs and some inborn errors of metabolism, particularly Wilson's disease and alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency account for the remaining few per cents of chronic hepatitis.

Two types of chronic hepatitis have to be distinguished: chronic permanent and chronic active—also called chronic aggressive—hepatitis.

Chronic persistent hepatitis occurs only in association with viral hepatitis. It is not progressive and resolves spontaneously, sometimes after several years.

Two thirds of hepatitis B surface antigen positive chronic active hepatitis developed cirrhosis within 5 years, whereas less than one third of the B surface antigen negative cases do. Hepatocellular carcinoma occurs only in the hepatitis B surface antigen positive group.

The five-year survival rate for chronic active hepatitis with persistent positive tests for hepatitis B surface antigen is about 50 per cent. It is better for cases in which the antigen disappeared after the surge of the corresponding antibody and for autoimmune hepatitis.

There is still no efficient treatment of chronic active hepatitis of viral origin. The degree of activity of symptomatic autoimmune hepatitis may be reduced by twodrug therapy with corticosteroids and azothioprine.

### Quintessence

Chronic hepatitis may be caused by many conditions, viral hepatitis and al-

cohol being the most common ones.

Chronic persistent hepatitis practically always resolves without sequelae, whereas chronic active hepatitis has a progressive and eventually fatal course in the majority of cases.

The main problems are differentiating persistent and active cases, and identifying those active cases with a better than average prognosis.

## 2.8 CIRRHOSIS

Cirrhosis of the liver is neither the apanage of chronic active hepatitis nor of alcoholism. It may be conveniently classified into the following aetiological types (Exhibit 8) listed in order of decreasing frequency :

- alcoholic cirrhosis
- cryptogenic cirrhosis
- posthepatitic cirrhosis
- primary biliary cirrhosis, and
- haemochromatosis.

The various forms of cirrhosis have been listed in order of their frequency in England. Cirrhosis associated with hepatitis B may well be the number one in Asian populations with a high prevalence of hepatitis B.

### Clinical course and complications

Most patients die from irreversible liver failure—now termed end-stage liver disease—, gastro-intestinal bleeding due to portal hypertension, or hepatocellular carcinoma.

In England, two thirds of patients with cirrhosis have already signs of hepatic decompensation or portal hypertension or both when the diagnosis is first made.

As in other countries with a low incidence of hepatocellular carcinoma, the tumour is usually a late development in a known cirrhosis. This contrasts with the situation in high-risk areas such as Taiwan, where cirrhosis tends to be asymptomatic, and in most cases the first signs of illness appear with the hepatocellular carcinoma.

Recent data are compatible with the hypothesis that cirrhosis, particularly cirrhosis associated with hepatitis cellular carcinoma.

### Prognosis

In a 18-year prospective study the mortality of cirrhosis, in Great Britain, was very high in the first year following diagnosis. The five-year survival

rate for alcoholic cirrhosis was 35 per cent corresponding to an annual mortality of over 1000 per cent. The five-year survival rate for cryptogenic and posthepatic cirrhosis was only 15 per cent for each, corresponding to annual mortalities of several thousand per cent.

Nearly all patients with decompensated cirrhosis and gastro-intestinal bleeding or both died within five years from diagnosis despite modern aggressive treatment.

Only alcohol abstinence in compensated alcoholic cirrhosis has a beneficial effect on survival. The mortality of the patients who stopped drinking and survived for three years dropped from over 1000 to about 600 per cent.

A German Study confirmed these figures. A remission of the cirrhosis was observed in one third of the patients at the end of a 15-year observation period.

#### Quintessence

The prognosis of hepatic cirrhosis is still as poor as it used to be. The only group with a slightly better prognosis is alcoholic cirrhosis in those who stop drinking.

The main problem is to recognise cirrhosis as long as liver function remains compensated.

## 2.9 HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Primary cancer of the liver includes (Exhibit 9) :

- hepatocellular carcinoma
- cholangiocellular carcinoma
- mixed carcinoma
- hepatoblastoma
- angioblastoma
- several other rare tumours

Hepatocellular carcinoma—also called malignant hepatoma—is by far the most common form and represents one of the most malignant solid tumours in terms of prognosis.

There are regional differences in its incidence, clinical presentation and natural history. In Europe and the United States it accounts for less than one per cent of all malignancies whereas in some areas in Africa and Asia it may account for up to 50 per cent of all malignant tumours in males and up to 20 per cent in females.

In a large hospital population in Japan the peak incidence of hepatocellular

carcinoma was between the age of 50 and 60. The following observations are of interest when trying to define the groups at risk (Exhibit 10):

- only 25 per cent of patients could remember having had a hepatitis:
- the serum was positive for hepatitis B surface antigen in 40 per cent of the patients and in 30 per cent in at least one member of their families. These figures for the surface antigen are high when compared with the prevalence among the general population of Japan of about seven per cent:
- antibodies to hepatitis B surface antigen were detected in the serum of 20 per cent of the patients: and
- the noncancerous portion of the liver had cirrhosis in nearly 85 per cent of the cases.

The emerging facts are the strong association of hepatocellular carcinoma, in Japan, with hepatitis B and with cirrhosis of the liver.

Presenting symptoms were atypical. A liver mass was found in only 10 per cent of the patients and jaundice was present in only three per cent. The alpha-fetoprotein level in the serum, however, was elevated in nearly 80 per cent of the patients.

The fact that the survival rate one year after diagnosis was only 20 per cent must be taken into account when evaluating the value of serum alpha-fetoprotein as a screening test for hepatocellular carcinoma. However, in a prospective study of Eskimos in Alaska the alpha-fetoprotein levels were raised in some patients with hepatocellular carcinoma for up to two years before clinical manifestation of the disease.

#### Quintessence

Hepatocellular carcinoma is usually a complication of chronic liver disease, at least in Asian populations.

The main problem is to detect it when the concomitant liver disease is still asymptomatic.

### **3. ACUTE VIRAL HEPATITIS, CHRONIC LIVER DISEASE, PRIMARY CANCER OF THE LIVER AND LIFE UNDERWRITING**

In the last part of this lecture I shall attempt to relate the quintessence of our knowledge of acute viral hepatitis, chronic liver disease and primary cancer of the liver, to the needs of the life underwriter. May I remind you that, in this context, the term chronic liver disease is being used to designate chronic hepatitis and cirrhosis.

The following principles for the medical selection of applicants with suspe-



cted or established liver disease may be deducted from the epidemiological and clinical facts that have been recalled to our memory (Exhibit 11) :

- in applicants with a history of acute hepatitis the type of virus involved should be known :

- in applicants with established hepatitis B the possible progression toward chronic liver disease should be ruled out or confirmed. The same applies for delta hepatitis and percutaneously transmitted non-A, non-E hepatitis :

- in applicants with established chronic hepatitis a distinction should be made between chronic persistent and chronic active disease :

- in the absence of known or declared liver disease, chronic virus carrier state and inapparent chronic liver disease and/or primary cancer of the liver should be ruled out.

The suggested principles have not all the same weight, and this may vary depending on circumstances. For example trying to identify the type of virus may be important shortly after acute hepatitis, particularly if recovery was delayed or is still not complete. On the other hand, knowledge of the type of virus hardly matters years after uncomplicated acute hepatitis with full recovery within a reasonable period.

The time and cost involved in screening for asymptomatic virus B carriers may be out of proportion in areas with a low prevalence of hepatitis B as well as for populations with an extremely high prevalence. In the latter case, the mortality associated with the carrier state is likely to be already included in the basic mortality.

The situation is different when attempting to detect asymptomatic chronic liver disease and/or primary cancer of the liver, particularly in areas with high prevalence since every undetected case will result in an early claim.

The information related to these principles may already be available to the underwriter from reports of medical examiners or attending physicians or hospitals. If not, the following investigations may be considered for underwriting purposes (Exhibit 12) :

- physical examination
- liver function tests
- serological markers
- alpha - fetoprotein
- abdominal ultrasounds.

The suggested procedures are universally available. There is no risk and only minor discomfort for the examinee. The results are usually available within 24 to 48 hours. The price of each procedure, taken individually, may be considered reasonable.

The value of the various procedures varies depending on the problem involved.

### Physical examination

Physical examination is of no value in identifying the type of virus responsible for acute infection or detecting asymptomatic carriers. On the other hand, it is still an unparalleled means for the detection and evaluation of chronic liver disease. In this respect, a reliable description of the consistency of the liver is more important than indications as to its actual size.

However, simple enlargement of the liver, especially if in excess of three fingers' breadths below the right costal margin, should not be neglected. It may be caused by otherwise silent hepatitis and it is a frequent sign of fatty liver due to alcohol. Recent surveys of the mortality experience of insured lives with simple hepatomegaly conducted independently in Western Europe and in Japan, have shown a two to threefold mortality when compared with standard lives.

### Liver function tests

Traditional liver function tests include serum bilirubin, aminotransferases, alkaline phosphatase or gamma-gluta-myltransferase, and protein electrophoresis.

The serum aminotransferases—formerly known as transaminases—have a certain value in the diagnosis of chronic liver diseases. Elevated aminotransferases are indicative of ongoing inflammation whereas normal tests do not exclude such pathology unless found normal on several occasions. There is no consent on the significance of borderline abnormalities except if combined with certain hepatitis-associated antigens and antibodies.

Prognostically the serum aminotransferases are little value, unless there is a steady fall in levels resulting in normal values over a prolonged period of time.

Protein electrophoresis yields better prognostic value. Elevated gamma-globulins, for example, often indicate progression toward cirrhosis. Again, normal or only mildly elevated levels do not exclude such evolution.

### Serological markers

Screening the serum for specific antigens and antibodies is the only noninvasive procedure that permits the aetiological diagnosis of viral hepatitis, the recognition of ongoing virus replication, and the identification of virus carriers.

In acute hepatitis B the measurement of the surface antigen titer in the serum, on two occasions with an interval of two to three weeks, is a reliable means in predicting recovery or progression toward chronic liver disease.

### Alpha-fetoprotein

Measurement of the alpha-fetoprotein in the serum is useful in screening

patients with suspected or established chronic liver disease for the presence of hepatocellular carcinoma and other malignant tumours of the liver.

Whereas levels in excess of 200 ng/ml are practically pathognomonic, lower levels may represent false negative or false positive results.

#### Abdominal ultrasounds

Abdominal ultrasonography is especially helpful in the differential diagnosis of hepatomegaly and in the detection of liver tumours.

Not infrequently a normal-sized liver is seen depressed by a low flat diaphragm as the sole cause of this clinical finding.

Focal liver tumours can reliably be detected by ultrasonography. The size of the patient. In a thin subject lesions of one centimetre in diameter can be detected, whilst in an obese patient masses of three to four centimetres may be overlooked.

#### Conclusion

As a conclusion I would like to suggest a course of action for the life underwriter faced with the risk of viral hepatitis, chronic liver disease and primary cancer of the liver, in an area with high prevalence of hepatitis B infection.

Insist on careful abdominal palpation with the patient in supine position whenever a medical examination is required. For larger sums assured and all ages at entry ask for serum alanine aminotransferase, hepatitis B surface antigen and e-antibody. For ages at entry over 50 ask, in addition, for protein electrophoresis and alpha-fetoprotein. For very large sums assured obtain ultrasonography of the liver.

Postpone applicants with a recent history of acute hepatitis. No postponement would be necessary if clinical recovery has been complete for at least six months or if hepatitis A has been demonstrated. For hepatitis B a significant fall in surface antigen titer would be required.

Decline applicants with chronic hepatitis unless hepatitis B surface antigen is negative. Chronic persistent hepatitis could be accepted at standard rates and chronic active hepatitis of the autoimmune type on a highly substandard basis.

Decline applicants with cirrhosis. An exception could be made for those with alcoholic cirrhosis who stopped drinking for at least three years, provided serum alphaprotein and/or ultrasonography of the liver are not indicative of hepatic cancer.

I am afraid that in the underwriting of viral hepatitis, chronic liver disease

and primary carcinoma of the liver not much has changed over the last decades, except perhaps for some changes in the medical requirements.

A fundamental change is not to be expected as long as hepatitis B is not under control and as long as the life expectancy after liver transplantation for end-stage hepatic disease and primary cancer is not improving substantially.

EXHIBIT 1.

Aetiological agents of viral hepatitis	
Name	Serological marker available
Hepatitis A virus	+
Hepatitis B virus	+
Hepatitis delta virus	+
Non-A, non-B hepatitis virus (at least 3)	-
Cytomegalovirus	+
Epstein-Barr virus	+

EXHIBIT 2.

Atypical course and main complications of acute hepatitis
Protracted acute hepatitis
Relapsing acute hepatitis
Fulminant hepatitis
Chronic persistent hepatitis
Chronic active hepatitis
Chronic carrier state
Hepatocellular carcinoma

EXHIBIT 3.

The components of the hepatitis B virus

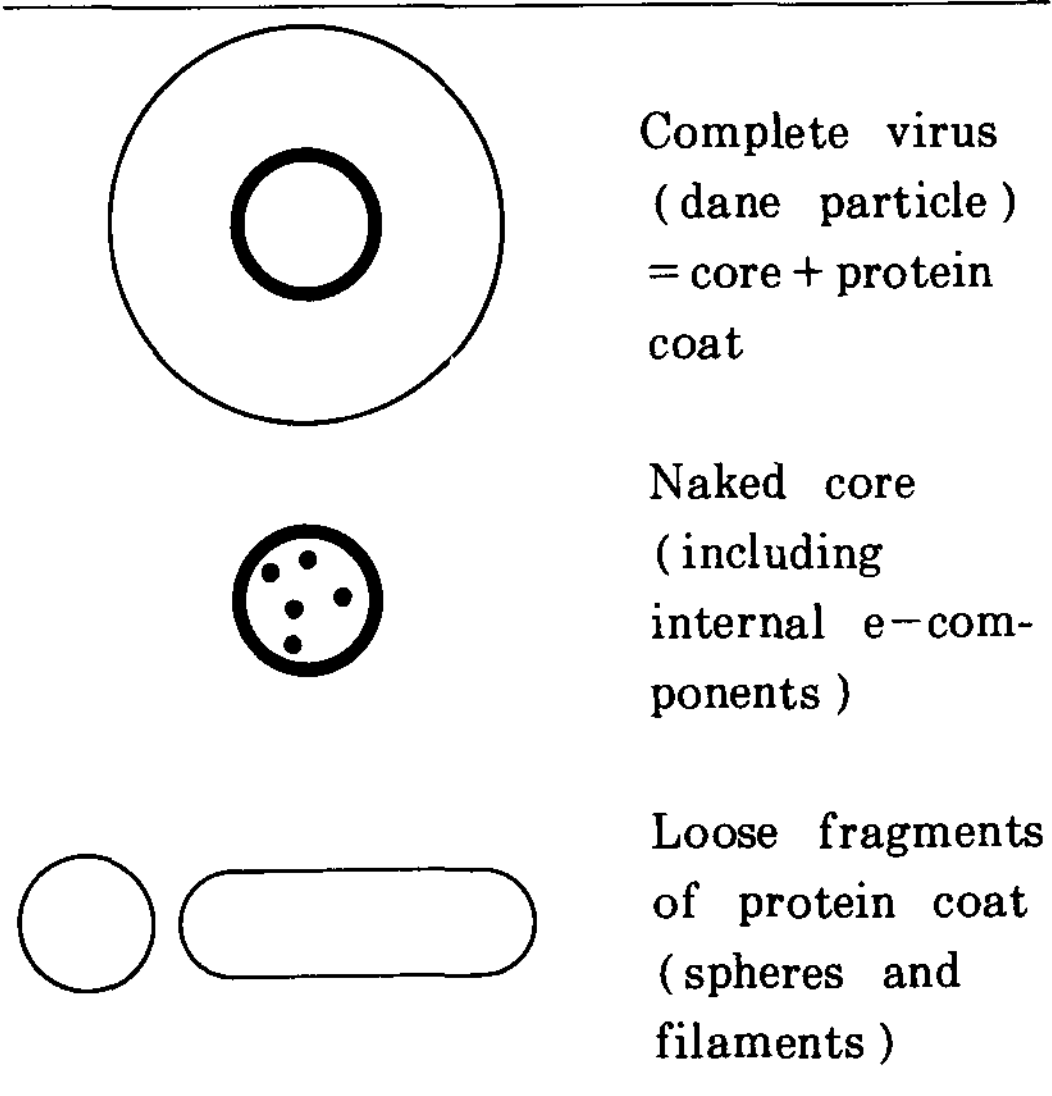


EXHIBIT 4.

Hepatitis B virus associated antigens and antibodies

Antigen	Antibody
HBs Ag = protein from the viral coat	anti-HBs
HBc Ag = viral core	anti-HBc
HBe Ag = part of the viral core	anti-HBe

EXHIBIT 5.

Scheme of typical clinical and laboratory features of acute hepatitis B

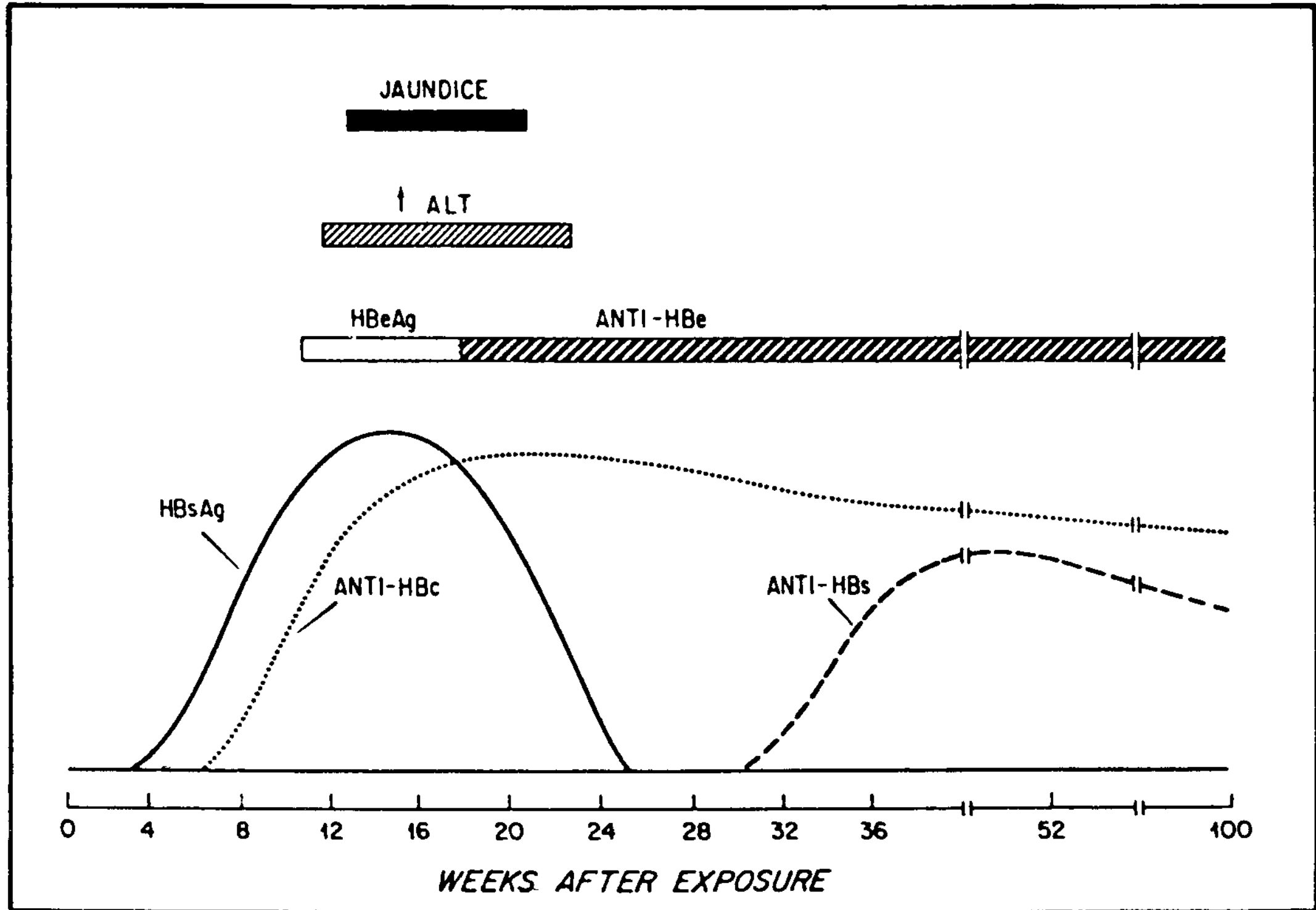


EXHIBIT 6.

The virus of non-A, non-B hepatitis

- The virus of ;
- blood-transmitted non-A, non-B hepatitis
  - coagulation-factor transmitted non-A, non-B hepatitis
  - epidemic waterborne non-A, non-B hepatitis

EXHIBIT 7.

Causes of chronic hepatitis

Cause	Percentage
Hepatitis B	50
Delta hepatitis	?
Non-A, non-B hepatitis	15-20
Alcohol	20
Autoimmune hepatitis	15-20
Drugs	(rare)
Inborn errors of metabolism	
- Wilson's disease	(rare)
- Alpha 1-antitrypsin deficiency	(rare)

EXHIBIT 8.

Aetiological types of liver cirrhosis	
Aetiological type	Percentage
Alcoholic cirrhosis	50
Cryptogenic cirrhosis	35
Posthepatic cirrhosis	10
Primary biliary cirrhosis	
Haemochromatosis	

EXHIBIT 9.

Primary liver cancers
Hepatocellular carcinoma (malignant hepatoma)
Cholangiocellular carcinoma (cholangiocarcinoma)
Mixed liver carcinoma (hepatocholangiocarcinoma)
Hepatoblastoma
Angiosarcoma of the liver
Others

EXHIBIT 10.

Characteristic features of patients with hepatocellular carcinoma in JAPAN

Features	Percentage
Personal history of hepatitis	25
HBs Ag positive	
- patient	40
- family	30
Anti-HBs	20
Cirrhosis	85

EXHIBIT 11.

Principles for the medical selection

History of acute hepatitis : ascertain the type of virus involved  
 Established hepatitis B : rule out or confirm progression to chronic hepatitis  
 Established chronic hepatitis : distinguish between chronic persistent and chronic active disease  
 No known liver disease : rule out carrier state, chronic liver disease and liver cancer

EXHIBIT 12.

Diagnostic procedures

Physical  
 Liver function tests  
 Serological markers  
 Alpha-fetoprotein  
 Abdominal ultrasounds