

총 설

간염 virus(1)

서진혜¹⁾·박병채^{1), 2)}

고신대학 의학부 중약의학연구실험실¹⁾ 및 내과학교실²⁾

I. 서론

간염바이러스는 인간 및 동물의 간조직을 침범하여 급성 또는 만성 간질환을 유발하는 바이러스로서 인간의 간질환의 중요한 원인인은 주지의 사실이다. 특히 우리나라에서는 만성간염 및 간세포암의 발생빈도가 전세계에서 가장 높으므로 이들에 대한 정확한 인식이 더욱 절실하게 요망되고 있다. 간염바이러스들은 이들의 virology 및 임상적 특징들에 따라 A형, B형, C형, D형 및 E형으로 분류되며, A형 및 E형은 미개발국가들의 약년층에서 흔히 발생하는 급성간염의 원인으로 알려져 왔으나 만성간염 또는 간세포암의 원인은 되지 않음으로 B형 및 C형에 비해 임상적인 의의는 적은 것으로 알려져 있다.

B형 바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 급성간염은 물론 만성간염 및 간세포암의 가장 중요한 원인이며 전세계 인구 중에서 3억가량이 HBV에 감염되어 있고 이들의 75%가 아시아인인 것으로 밝혀져 있다. 우리나라에서는 전체인구의 8~12%가 HBV에 감염되어 있고 HBV감염으로 인해 발생하는 간세포암은 남성에서는 위암과 더불어 가장 높은 발생빈도를 보이며 여성에서는 자궁경부암, 위암, 유방암 다음으로 간세포암의 발생빈도가 높다. 최근들어 영아시기에 광범위하게 예방접종을 실시하므로써 다음 세대의 한국인들을 HBV에 의한 간손상으로부터 보호할 수 있으리라 확신하지만 향후 20~30년간은 HBV에 의한 간질환은 계속될 것으로 보이므로 HBV의 생물학적 특성, 만성간염 및 간세포암의 발생에 있어서의 HBV의 역할 및 B형만성간염의 치료에 대한 근원적인 연구가 한국인에게 더욱 중요하다고 하겠다.

C형 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 최근에 비A형, 비B형(non-A, non-B) 간염바이러스에 의한 간염의 중요한 원인으로 밝혀졌으며 구미 및 일본에서는 만성간염 및 간세포암의 가장 중요한 원인으로도 간주되고 있다. 우리나라

전체인구의 1~2%가 HCV에 의해 감염되어 있고 만성간염의 30%, 간세포암 환자의 17%¹⁾가 HCV의 감염과 연관되어 있음으로, HBV와 함께 HCV도 한국인에게 있어서의 간조직 손상의 중요한 원인으로 생각된다.

D형 간염바이러스(hepatitis D virus, HDV)는 지중해 연안국가, 북아프리카 및 중동국가들에서 HBV에 의해 이미 감염되어 있는 환자들을 침범(coinfection)함으로써²⁾ HBV에 의한 급성 및 만성간염을 악화시키나 HDV 단독으로는 간염의 원인이 될 수는 없다고 알려져 있다. 우리나라에서는 아직 이에 대한 구체적인 연구가 진행되지 않았으나 한국사람의 간조직의 손상원인으로서의 중요성은 희박한 것으로 보인다.

따라서 저자들은 본지에서 한국인에게서 임상적인 의의를 갖는 HBV에 대해 구체적으로 기술하고자 한다.

II. B형 간염바이러스(HBV)

1. Virology

HBV는 hepadnavirus(hepatotropic DNA virus) family에 속하는 DNA virus로 이와 유사한 virus들로는 woodchuck hepatitis virus(WHBV), ground squirrel hepatitis virus(GSHBV) 및 Pekin duck hepatitis virus(DHBV)들이 있고 이들은 동물들에서 인간의 HBV와 유사한 간조직 손상을 유발한다. 인간에게 있어서 간염의 원인으로서는 HBV의 중요성이 처음으로 확인되기 시작한 것은 1960년대이다. 간염환자의 혈청으로부터 hepatitis B surface antigen이 전자현미경으로 발견되었고³⁾ 이 혈청을 chimpanzees에 주사하였을 때 전염력이 확인된 사실이었다. 1965년 Blumberg에 의한 hepatitis B surface antigen(HBsAg)의 발견에 이어 1968년에 Bayer는 전자현미경 상에서 HBsAg는 직경이 22nm인 구형의 입자들과 동일한 직경을

지니면서 길이가 다양한 나선형 또는 선형의 모양으로 환자의 혈청에 존재함을 확인하였다. 그러나 HBsAg의 구성 성분에 대한 생화학적 분석결과는 HBsAg은 protein, carbohydrate 및 lipid로 구성되어 있고 핵산은 전혀 포함되어 있지 않음을 보여 HBsAg은 incomplete virus 입자인 것으로 밝혀졌다. 1970년에는 Dane에 의해 간염환자의 혈청에서 HBsAg 뿐만 아니라 직경이 42nm인 virus 입자들이 역시 발견되었고,⁴⁾ 이 Dane 입자들에 대한 생화학적 및 면역학적인 연구결과들에 의해 42nm virus 입자는 표면항원인 HBsAg, hepatitis B core antigen(HBcAg), hepatitis B e antigen(HBeAg), viral DNA, DNA polymerase(DNAP) 및 protein kinase의 조합으로 구성된 완전한 virus 입자인 것으로 밝혀졌다.⁵⁻⁶⁾ Dane 입자들에 대한 최근의 분자생물학적 및 생화학적 연구결과들에 의하면 HBsAg은 다시 small HBs protein(SHBs), middle HBs protein(MHBs) 및 large HBs protein(LHBs)으로 구성되어 virus 입자의 표면을 구성하며, HBcAg은 HBsAg의 안쪽에서 3.2Kb의 HBV DNA, reverse transcriptase(DNAP) 및 transcriptional primer(terminal protein)와 함께 core를 이루고 있음을 보여 주고 있으며(Figure 1),^{7, 8)} 이들 Dane 입자는 혈청 속에서는 30~32°C에서 15년간 감염력을 유지할 수 있고 98°C에서는 1~20분에 활력이 소실된다.⁹⁾ Blumberg 및 Bayer에 의해서 발견된 HBsAg은 간염환자에서 HBV의 감염 여부를 혈청에서 확인할 수 있는 가장 중요한 임상적인 표식자로 이용되고 있으며, 이에 대한 항 HBs항체(anti-HBsAg)는 HBV감염에 대한 영구 면역상태를 나타내어 예방접종 후의 효과판정에 필수적인 표식자로 이용된다. HBV 감염환자의 혈청에서 Dane 입자들이 전자현미경으로 확인되거나, HBsAg이 면역학적 방법으로, HBV DNA가 분자생물학적 방법으로 확인될 경우에는 전염성이 있는 HBV감염을 의미하므로 이 표식자들의 출현확인 은 환자의 예후 및 치료방향을 결정함에 있어서 중요하다고 하겠다.

2. HBV유전자의 구조

HBV core 속에 존재하는 HBV유전자는 3.2Kb의 DNA로서 지금까지 알려진 동물 DNA virus들 중에서 가장 크기가 작은 것으로 알려져 있다. HBV DNA는 virus 입자의 내부에서 2개의 DNA strand들로 이루어져 있고 각 st-

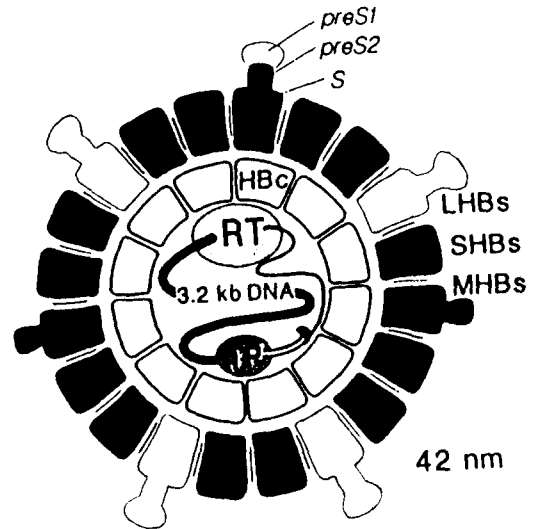


Figure 1. Model of hepatitis B virus, LHBs, MHBs, and SHBs : large, middle, and small hepatitis B surface proteins, S, S-domain : *preS2*, *preS2* domain : *preS1*, *preS1* domain. *HBc*, hepatitis B core protein : *RT*, reverse transcriptase : *TP*, 5' terminal protein of the DNA minus strand (which is probably identical to the primer of reverse transcription).

rand는 5'-말단부위에서 200~300bp로 구성되는 complementary termini에 의해 원형구조를 형성한다(Figure 2).¹⁰⁾ Minus(-) strand는 HBsAg, HBcAg, X protein 및 DNAP에 대한 viral mRNA 및 viral pregenomic RNA가 transcription되는 coding strand로서 그 말단부위는 transcriptional primer와 연결되어 있다. HBV 유전자에는 지금까지 6개의 open reading frames(ORFs)가 존재함이 밝혀졌고 이들 중 4개의 ORF는 각각 Pre-S/S(surface), Pre-C/C(nucleocapsid), P(polymerase) 및 X로서 명명되어 있으며,¹¹⁾ glucocorticoid에 반응하는 enhancer region 및 surface, core, Pre-S1 및 X region에 대한 4개의 promoter region들도 확인되었다.¹²⁾

Surface ORF(PreS/S)는 3개의 envelope polypeptide들을 coding하며 이들 중 S region은 24,000daltons의 major protein(SHBs), PreS2+S region은 31,000daltons의 mid-

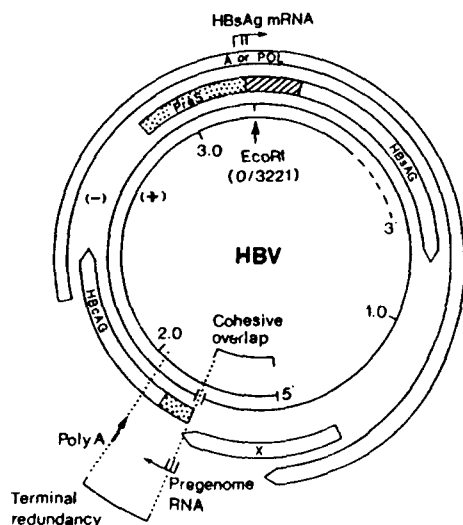


Figure 2. The genetic organization of HBV. The inner circle represents the partially single-stranded HBV genome, subtype ayw, with the map unit given in kilobases. The broad arrows surrounding the genome represent the available open reading frames. The bulk of preS region and the "pre-core" region are shown stippled, and the 55-amino acid NH₂ terminal segment of P31 is hatched. Also shown are arrows indicating the approximate locations of the multiple start sites for the major viral RNAs (HBsAg mRNA and the putative pregenome RNA). The positions of the start sites for the pregenome RNA are inferred from data obtained for GSHV, which have been transduced to the equivalent location in HBV. The actual start sites of the HBV pregenome RNA have not yet been determined. Also shown are the approximate locations of the cohesive overlap region and the terminal redundancy in the pregenome RNA (the latter is again based on the use of pregenome start sites mapped for GSHV). The direct repeats referred to in the text as DR1 and DR2 are not shown on the map but occur in the vicinity of the gap in the viral minus strand and the 5' end of the plus strand, respectively. The actual nucleotide locations are 1,827-1,837 (DR1) and 1,593-1,603 (DR2) in the ayw genome.

dle protein(MHBs), PreS1+PreS2+S region은 38,000 dalton의 large protein(LHBs)을 각각 coding한다.¹³⁾

Nucleocapsid ORF(Pre-C/C)는 C(core) 및 PreC(core)

를 coding하며 C polypeptide는 HBV DNA와 결합되는 protein이며 Pre-C는 hydrophobic peptide를 coding하므로서 virus 입자의 조합을 유도하여 C polypeptide와 함께 HBeAg를 형성한다.¹⁴⁾ HBeAg의 형성에 있어서 PreC polypeptide의 중요성은 최근에 많은 연구가 진행되고 있는 HBV mutant에 의해서 증명되었으며, 이 HBV mutant는 간염환자의 혈청에서 항 HBe항체가 양성임에도 불구하고 HBV DNA가 양성으로 나타나는 만성 B형간염 환자에서 발견되었는데, 이것은 PreC region에 point mutation이 일어나서 PreC polypeptide의 합성이 중단되므로서 HBeAg은 형성되지 않으나 HBV DNA의 합성은 지속되는 경우이다.¹⁵⁾

Polymerase ORF(P ORF)는 HBV유전자의 모든 ORF에 중첩되어 있으며 viral polymerase 및 DNA binding protein을 coding한다.¹⁶⁾ DNA binding protein은 minus strand의 5'-말단부위에서 DNA와 binding한다. X ORF는 만성 B형간염 및 HBV감염이 동반된 간세포암 환자들의 혈청에서 흔히 발견되는 polypeptide를 coding하며,¹⁷⁾ X protein은 HBV의 transcription 및 여러가지 cellular promoter들에 대한 transactivator로 작용하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 그러나 X gene product가 간세포암의 발생에 직접적인 원인으로 작용하는 지에 대해서는 아직 분명히 규명되어 있지 않다.

ORF 5 및 ORF 6의 기능은 아직 밝혀져 있지 않으나 U5-like region은 HBV유전자 중에서 가장 conserved region으로서 이는 retrovirus의 long terminal repeat(LTR)의 5'-unique region과 상당한 homology를 지니는 것으로 보아 HBV와 retrovirus는 진화상 같은 기원임을 시준하는 구조로 생각된다.

3. HBV protein들의 기능

HBV genome의 각 ORF들에 의해 생산되는 protein들의 기능은 생화학적 및 면역학적 방법을 비롯한 전통적인 연구방법들과 최근에 도입되고 있는 분자생물학적 방법들에 의해서 부분적으로는 밝혀지고 있으나 이에 대한 우리들의 지식은 HBV의 전반적인 생물학적 특성들을 이해함에는 극히 부족한 실정이다.

Surface ORF의 산물들인 SHBs, MHBs 및 LHBs들은 Figure 3⁸⁾에 도시된 바와 같은 조합으로 HBV 표면을 이루고

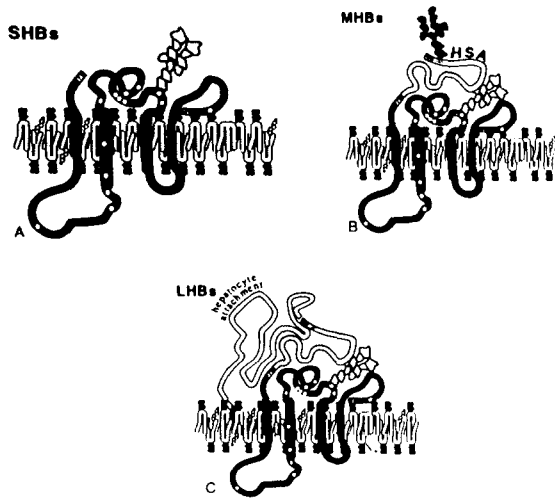


Figure 3. Schematic topology of the large, middle, and small HBs protein. The *thick line* corresponds to the polypeptide chain. *Black*, S domain : *shaded*, preS2 domain : *white*, preS1 domain. Numbering starts at the first amino acid of the S-ORF. *Thick parts*, α -helices. Bends are drawn at prolines. *White dots* symbolize cysteines. The side chains correspond to the N-linked glycans in S(*white*) or preS2 (*black*). HSA, binding site for modified human serum albumin. The structure of the lipid bilayer is also shown.

있다. SHBs protein(Figure 3)은 S ORF의 산물로서 surface coat 중 가장 많은 부분을 차지하며, HBV에 대한 vaccine의 제조용으로 이용되는 protein이지만 그 생물학적 기능은 아직 밝혀져 있지 않다. S region과 PreS2 region의 산물인 MHBs protein(Figure 3)은 SHBs protein에 PreS2 domain의 산물이 첨가된 것으로서 PreS2 protein은 polymerized human serum albumin(PHSA)¹⁹⁾ 및 human hepatoma cell²⁰⁾과 결합하는 것으로 알려져 있으나, 정상 간세포와의 결합에 있어서의 이 protein의 역할은 아직 분명히 규정되어 있지 않은 상태이다. S region, PreS2 및 PreS1의 산물인 LHBs protein(Figure 3)은 MHBs protein에 PreS1 domain의 산물이 첨가된 것으로서 이 PreS1 protein은 im-

munoglobulin A(IgA)의 epitope와 구조적인 유사성을 가지므로 간세포막의 IgA 수용체와 결합하여 HBV가 간세포에 선택적으로 부착할 수 있도록 하는 구조물로 생각된다.²¹⁾ LHBs protein은 또한 HBsAg의 형태와도 밀접한 관련이 있는 것으로 보여 HBsAg에 포함된 LHBs protein의 양이 증가될수록 HBsAg의 형태는 구형에서 나선형으로 변하는 경향이 있다고 보고되고 있다.²²⁾ 그러나 virus 입자의 maturation에 대한 LHBs protein의 역할은 아직 분명하지 않다.

HBc protein은 HBV의 subtype에 따라 183 또는 185 개의 amino acid들로 구성되며 molecular size는 22,000 daltons(P22^c) 정도이다.²³⁾ HBc protein은 핵산의 도움 없이 자율적인 조립이 이루어지며, 이 protein의 arginine-rich domain은 RNA와 고도의 친화력을 지니므로 세포질에서 pregenomic RNA와 HBc protein의 결합을 유도한다(Figure 4).²⁴⁾ HBe protein은 C ORF(PreC+C) 전체의 산물이며(Figure 4) ER membrane에서 HBs protein과 HBc protein의 결합을 유도하여 virus의 maturation에 관여하는 protein으로 보고되고 있으며,²⁵⁾ HBe protein은 또한 섬유세포에 작용하여 interferon(INF)의 생산을 억제하여 HBV에 감염된 세포들에 대하여 immune tolerance를 유발하는 것으로도 알려져 있다.²⁶⁾

P-ORF의 산물은 95,000daltons의 polypeptide(Pol)로 4개의 기능적 domain들[(a) primase or terminal protein, (b) spacer, (c) reverse transcriptase, 및 (d) RNase]로 구분될 수 있으며,²⁷⁾ 이들 모든 기능적 domain들의 산물은 HBV DNA의 합성과정에 관여하는 protein들로 확인되어 있다.

4. HBV DNA의 합성

HBV DNA의 합성은 대부분의 DNA virus와는 달리 RNA strand를 중간 매개물로 사용하여 HBV genome을 형성하는 간접적인 방법으로 이루어진다(Figure 5).²⁸⁾ 간세포 속으로 들어온 HBV genome은 간세포핵 속에서 3,200bp의 covalently closed circular DNA(CCC DNA)로 전환된다. CCC DNA에로의 이와 같은 전환은 DNA(+) strand의 5'-말단부위로부터는 oligoribonucleotide를 제거하고 DNA(-) strand로부터는 nine-nucleotide terminal redundancy(r)를

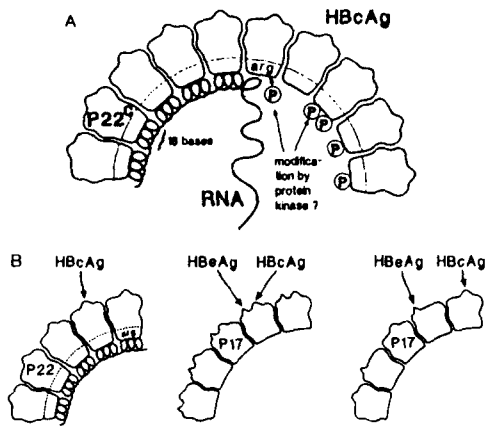


Figure 4. Assembly, binding, and antigenicity of HBC/e protein. A, Full-length HBC binds 18 nucleotides of RNA per subunit and assembles to HBCAg exposing core particles. A, Modification (possible by protein kinase) of the arginine-rich domain (arg) occurs in animal cells, which may prevent RNA binding. If assembly occurs before modification, RNA is packaged (as in vHBC), if modification occurs (as in 1HBC) before assembly very little RNA is packaged. B, Antigenicity of particles consisting of C-terminally deleted HBC protein. The particles do not bind RNA and expose both HBCAg and HBeAg. Two Possible models are shown.

제거함과 동시에 양 strand의 말단부위를 ligation시킴으로 이루어진다. 핵 속에서 CCC DNA를 RNA transcription의 template로 사용하여 3.5Kb의 pregenomic RNA, 2.4Kb RNA 및 2.1Kb RNA가 형성된다.²⁹⁾ 3.5Kb RNA는 viral DNA의 합성을 위한 template 및 PreC, C 및 P gene product의 생산을 위한 mRNA로서도 작용하며, 2.4Kb RNA는 PreS1 protein을, 2.1Kb RNA는 PreS2와 S protein들을 encode한다. Pregenomic RNA는 viral DNA polymerase(reverse transcriptase) 및 protein primer와 함께 새로 합성된 HBC protein에 부착, 조합되어 간세포질 내에서 core 입자를 형성함과 동시에 viral(-) strand DNA 합성의 template로서 작용한다. Viral(-) strand DNA의 합성은 RNA tem-

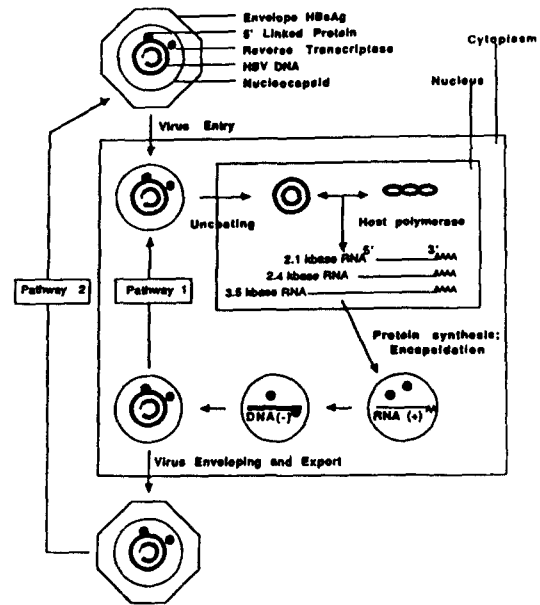


Figure 5. Hepadnavirus replication strategy. Upon infection, virus (top left) enters a cell and is transported to the nucleus with concomitant uncoating. During this process, viral DNA is processed and finally converted to CCC DNA. This final step probably occurs in the nucleus. CCC DNA then serves as the template for transcription of the major viral mRNAs, including the terminally redundant pregenome. At least some pregenomic RNA is subsequently packaged into viral cores and reverse transcribed to form RC DNA. Cores containing RC DNA may either recycle directly to the nucleus to amplify CCC DNA (pathway 1) or be secreted as mature virus particle which, in theory, could also participate in amplification (pathway 2). Pathway 2 is not required for amplification of CCC DNA.

plate의 3'-말단부위에 해당하는 DR1에서 시작되며 DNA의 합성이 진행됨에 따라 pregenome은 DNA polymerase의 RNase H-like activity에 의해 파괴 소실된다. Viral(+) strand DNA의 합성은 (-)strand DNA를 복제주형으로 하여

(-)strand의 5'-말단부근에 위치하는 DR2에서 시작되어, 뺏어나는 DNA (+)strand의 3'-말단이 주형인 (-)strand의 5'-말단에 도달하면 이는 (-)strand의 3'-말단으로 방향이 전환된다. (-)strand의 5'-말단으로부터 분리된 (+)strand의 3'-말단은 (-)strand의 nine nucleotide direct terminal repeat(r)와 base pair를 이루므로서 HBV DNA를 원형으로 만들어, (-)strand의 3'-말단은 (+)strand가 지속적으로 합성될 수 있도록 복제주형으로서의 역할을 한다. 간세포질에서 HBV DNA는 완전한 이중나선 구조를 만들어 다시 세포핵 속으로 들어가서 동일한 방법으로 DNA의 복제가 일어나게 된다(Pathway 1). 그러나 세포질 내의 core입자가 HBsAg 및 lipid를 함유하는 세포막의 일부와 조합되어 virus envelope가 형성되어 세포 밖으로 방출될 경우(Pathway 2)에는 capsid는 폐쇄되고 short DNA strand의 합성은 중지된다. HBV DNA의 이와 같은 합성방법은 retrovirus에 있어서 reverse transcriptase의 mechanism과 상당한 유사성을 보이므로 DNA virus의 복제방법으로는 매우 특이하다고 생각된다.

5. HBV variant(변형)의 출현

최근의 여러 보고들에 의하면 급성 및 만성 B형간염 환자들이나 보균자들에게 있어서 임상경과와 혈청학적 소견들이 일치하지 않아 B형간염의 진단에 혼선을 초래하는 사례들이 빈번히 발견되며, 이러한 현상은 HBV유전자의 부분적인 변이의 결과임이 밝혀졌다.

HBV유전자의 변이로 인해 발생하는 비전형적인 B형간염은 크게 두 부류로 분류될 수 있는데 그 하나는 PreC region의 point mutation(Mediterranean variant)이며 다른 하나는 PreS/S region의 변이이다. PreC region이 point mutation이 될 경우에는 HBe protein의 합성이 중지되어 환자의 혈중에서 검출되지는 않으나 core protein 및 HBV DNA의 합성은 유지되므로 환자의 임상상은 virus의 증식 및 aminotransferase의 상승을 동반하는 활동성인 간염으로 나타날 수 있다.³⁰⁾ 이와 같은 형태의 B형간염은 interferon치료에 대한 효과가 wild type에 의한 간염에 비해 낮을 뿐만 아니라 전격성 간염 및 간세포암에로의 이행 역시 높게 나타나는 것으로 보고되고 있다.³¹⁾ Pre-S/S region의 부분적인 변이를 동반한 HBV감염은 통상적인 혈청검사에서

HBsAg이 검출되지 않음으로 비-A, 비-B형 간염으로도 오인될 수 있을 뿐만 아니라 HBV에 의해 감염되어 있지 않은 상태로 오진되어 wild type HBV로서 예방접종을 시행하는 사례들이 흔히 발생하지만, 이 경우에는 항 HBs항체는 생산되지 않는다.

변이성 HBV의 출현에 대한 보고들은 매년마다 증가되는 경향이 있으나 어떤 특정한 유형의 변이가 임상적인 중요성을 지닐 것인 지에 대한 일반적인 결론에는 아직 도달되지 않은 상태이므로 이에 대한 장기간의 연구가 더욱 축적되어야 할 것으로 생각된다.

6. HBV의 간외조직에 대한 감염

인체에 대한 HBV의 감염은 종래에는 간조직에만 국한되는 것으로 생각되어 왔으나 최근의 여러 연구결과들은 말초혈액 단핵구세포, 골수, 담관 표면세포, 갑상선, 신장 및 췌장에도 감염될 수 있음을 보여주고 있다. HBV의 이와 같은 간외조직의 감염이 간염시에 흔히 나타나는 비특이적인 임상증상들의 원인이 될 수는 있으나 구체적인 임상적 의미는 아직 분명하지 않다.

7. HBV감염에 의한 간염의 발생기전

HBV감염에 의한 간염의 발생기전은 아직 명확하게 규명되어 있지 않으나 간세포 속에 기생하는 HBV를 제거하기 위해 숙주의 면역세포들이 HBV에 의해 감염된 간세포를 파괴하므로서 나타나는 것으로 생각된다. 면역기능이 성숙된 정상적인 성인의 간조직이 HBV에 의해 감염되었을 때 숙주의 면역계통 세포들이 간세포 속에 기생하는 HBV를 제거하기 위해 세포성 및 체액성 면역반응을 나타내어 간세포의 파괴를 수반하는 일시적인 급성간염이 유발되지만 곧 HBV에 대한 영구면역이 형성됨과 동시에 간조직의 손상은 완전히 회복되는 것이 일반적인 경과이다. 그러나 HBV감염에 대항하는 숙주의 면역반응은 개인에 따라서 상당한 다양성을 보여 virus에 대한 면역반응이 과격하게 발생할 경우에는 매우 격렬한 간조직 손상이 일어나서 치명적인 전격성 간염으로 될 수도 있고, 이와는 반대로 virus에 대한 면역반응이 불완전한 경우에는 virus는 지속적으로 간조직에 남게되어 만성 간질환들을 유발할 수도 있다. HBV감염 후에 발생하는 이와 같은 다양한 임상적 경과들은

virus에 감염된 간세포에 대한 숙주 면역반응의 질적 및 양적인 차이에 의해 결정되는 것이므로 HBV감염의 발생 기전을 이해하기 위해서는 virus가 지니는 항원들에 대항하는 면역세포들의 작용방식 및 이에 영향을 미치는 제반 요소들에 대한 면역학적 고찰이 필수적이다. 따라서 본고에서는 HBV감염이 발생하는 시기에 따라 성인에서의 HBV감염과 영아기에서의 감염을 구분하여 기술하고자 한다.

1) 성인에서의 HBV감염에 의한 간염

정상적인 성인에서 HBV감염이 발생했을 경우에 HBV는 그 표면산물인 PreS1 또는 PreS2 protein을 통해서 간세포에 선택적으로 부착되어 세포 속으로 유입되어 virus의 증식과 더불어 virus 유전자들에 의해 합성된 산물들이 세포질 또는 세포막에 출현한다. 간세포 속에 virus 산물들이 과다하게 축적되는 현상 그 자체가 직접적으로 간세포의 손상을 초래할 수 있음은 최근에 HBsAg 유전자를 지니는 transgenic mice에서는 확인된 바 있으나³²⁾ 인간에서는 아직 이와 같은 직접적인 세포독성은 확인되지 않았다. 그러므로 이 시기에 나타나는 간세포 손상은 간세포 표면에 출현한 virus 산물(HBcAg 및 HBsAg) 및 조직적합성 항원(HLA-I)에 대한 세포독성 T림파구의 세포용해 작용에 기인되는 것으로 생각되며 이 사실은 급성간염의 간조직에 세포독성 T림파구들이 광범하게 침윤되는 병리조직학적 소견과 일치한다.

간염발생의 초기에 T림파구들이 면역반응을 유발시키는 것으로 알려진 HBe항원은³³⁾ 간세포에서 합성된 후 간세포막에 부착되면 HBe항원과 특수하게 반응하는 기존의 helper T세포(core-specific helper T cell)와 반응을 일으켜 활성화된 core-specific T helper 세포를 형성한다. 이 활성화된 세포들은 interleukin-2(IL-2) 및 γ interferon(γ INF)을 합성하여³⁴⁾ HBs항원, HBc항원 및 virus 입자들을 생산하고 있는 간세포의 표면에 HLA-I항원의 발현을 증대시켜 세포독성 T림파구의 표적세포로 전환시킴과 동시에 이 표적세포들에 대해서 세포용해 작용을 나타내는 세포독성 T세포들을 활성화시킴으로서 HBV에 감염되어 지속적으로 HBV 입자를 생산하는 간세포를 파괴할 수 있도록 유도한다. 새로운 virus 입자들의 생산장소로 작용하는 간세포들에 대한 세포독성 T세포들의 이와같은 세포용해작용은 virus 입자들의 생산을 중단시키는 중요한 방어기전

으로 생각된다. Core-specific helper T세포는 또한 IL-6³⁵⁾를 합성하여 IL-2와 공동으로 HBs항원과 특수하게 반응하는 기존의 B림파구(S-specific B cell)를 활성화시켜 항 HBs 항체를 형성하게 한다.³⁴⁾ 항 HBs항체는 간세포로부터 합성되어 세포외부로 방출되는 virus 입자들에 결합된 후 대식세포에 의해서 virus 입자들이 파괴되도록 함으로서 virus입자들의 제거와 더불어 HBV에 대한 영구면역을 형성하게 한다.

따라서 인체의 간조직을 침범한 HBV의 완전한 제거는, 세포독성 T세포들에 의해서 HBV에 감염된 간세포의 파괴와 더불어 간세포로부터 합성되는 HBV 입자들을 중화시킬 수 있는 체액성 면역반응이 협동적으로 일어날 때만이 가능하며 이와 같은 형태의 급성간염은 감염이 시작된 후 4~6개월 이내에 완전히 회복된다.

대부분의 성인환자들은 HBV감염 후에 이와 같은 일시적인 급성간염 시기를 지나서 완전히 회복되는 임상경과를 취하지만 일부 환자들(10~15%)의 경우는 HBV감염 후 6개월이 경과되어도 virus의 증식이 지속되어 만성 보균 상태로 남아있게 된다. 급성간염 후에 나타나는 이와 같은 만성보균자들은 간조직검사에서 만성지속성 또는 만성활동성 간염 등의 다양한 병리조직학적 소견들을 보일 수 있으나 HBV DNA가 간세포의 유전자 속으로 용화되는 일이 거의 없으므로 임상경과가 아주 완만할 뿐만 아니라 interferon과 같은 치료제에도 좋은 반응을 보인다.

2) 영아기에서의 HBV감염

영아기에서의 인체조직은 면역계통 세포들을 포함한 모든 체세포들의 성숙도가 성인에 비해 미숙한 단계에 있으므로 이 시기에 발생하는 HBV감염은 성인과는 완전히 다른 상황을 초래한다. 영아기에서는 HBV감염은 일반적으로 출생시 또는 출생 후 2일 이내에 HBe항원을 보유하고 있는 산모로부터 수직감염되는 것으로, 이는 우리나라의 영아기감염의 가장 중요한 경로이다. 이 시기에는 HBV감염이 일어나면 virus는 간세포 속으로 유입되어 성인의 경우와 유사하게 virus 입자들을 생산하고 여러가지 항원들을 합성하지만 이에 대항하는 세포성 면역반응이 아직 미숙한 단계에 있을 뿐만 아니라,^{36, 40)} 간세포의 HLA항원의 발현 역시 감소되어 있음으로⁴¹⁾ virus에 감염된 간세포들은 세포독성 T세포로부터 전혀 손상을 받지 않고 virus를 지속

적으로 생산하게 된다. 그러므로 영아기에서 발생하는 HBV감염은 성인에서와 같은 급성간염은 일어나지 않는 반면에 환자의 90% 이상이 asymptomatic carrier(보균자)로 발전한다.⁴²⁾ 우리나라의 B형 만성간염, 간경변증, asymptomatic carrier의 일반적인 혈액검사 소견은 HBs항원 및 항 HBe항체가 항상 양성으로 나타나고 HBe항원의 출현 여부는 개체에 따라 상당한 다양성을 보인다. 혈중의 aminotransferase는 드물게는 경한 상승을 보이나 대부분의 경우에는 정상치를 유지하며, 말초혈액에서 T cell의 subset분포양상 및 spontaneous lymphocyte transformation (SLT)치 역시 정상치를 보인다.⁴³⁾ 간조직 검사에서는 간문정맥 부위에서 경한 정도의 단핵구세포들의 침윤만 보이며 간세포의 실질적인 괴사성염증은 관찰되지 않으나 간세포 속에서는 HBs항원의 축적은 항존하며, 보균자들에게 관찰되는 이와같은 모든 결과들은 간세포 속의 HBV산물들에 대항하는 세포성 및 체액성 면역반응들이 asymptomatic carrier에서는 결여되어 있음을 시준한다. 그러나 이들 보균자들은 asymptomatic carrier 상태로부터 만성간염 및 간세포암으로의 발전위험이 항상 존재하며 이들 중 특히 혈청검사 소견에서 HBe항원이 양성으로 나타나는 경우에는 음성일 경우보다 만성 활동성간염으로 이행될 가능성이 높기 때문에 각별한 주의를 요한다.

HBV 보균자에 대한 효과적인 치료법이 아직 개발되어 있지 않으므로 이들에 대해서는 4~6개월 간격으로 혈액검사 및 복부 초음파촬영으로 추적검사하여, 만성간염 또는 간세포암으로의 이행에 세심한 주의를 기울여야 한다.

3) 만성 B형간염 및 간경변증

만성 B형간염은 간조직이 HBV에 의한 감염으로 인해서 간조직에서 지속적인 염증반응이 일어나는 상태이며 혈액검사에서는 aminotransferase의 상승과 더불어 HBV의 표식자들이 양성으로 나타나며, 병리조직학적으로는 간문정맥 부위 또는 그 주변부위의 간조직에 T림파구의 침윤을 수반하는 간세포의 괴사성염증의 출현이 특징적이다. 만성간염 중 특히 만성 활동성간염은 간문정맥 주변부위에서 조각난 괴사성염증과 더불어 간조직의 섬유화(fibrosis) 역시 어느 정도 동반되므로 효과적인 치료가 없는 한 간경변증으로 이행될 수 있는 예후가 불량한 만성간염으로 간주되고 있다. 우리나라에서의 B형 만성 활동성간염은

앞서 고찰한 바 있는 영아기의 HBV감염으로 인해서 시작되는 asymptomatic carrier들에서 발생하는 것이 대부분이다. B형 만성 활동성간염 환자들의 일반적인 혈액검사의 소견은 HBs항원 및 HBe항체가 항상 양성으로 나타나고 HBe 항원 역시 대부분 양성으로 관찰되나 드물게는 음성일 경우도 있다. 혈중의 aminotransferase 치는 항상 상승되어 있고, 말초혈액에서 T suppressor 세포의 활성도는 감소되어 있고,⁴³⁾ SLT는 증가되어 있으며,⁴³⁾ T세포의 subset 분포는 상당한 다양성을 보인다. 간조직 검사에서는 괴사성 염증부위에 세포독성 T세포들의 침윤이 특징적으로 나타나고 간조직 내의 HBs항원의 축적은 보균자에 비해서 훨씬 감소되어 있음을 보여준다. 이 시기에 나타나는 간조직의 괴사성염증은 세포독성 T세포의 작용 외에도 활성화된 helper T 세포들에 의해 분비되는 γ -INF 및 tumor necrosis factor(TNF)의 작용에 의해서 더욱 촉진되는 것으로 알려져 있다.⁴⁴⁾ B형 만성 활동성간염에서 관찰되는 이와 같은 결과들은 간세포 속의 HBV산물들에 대항하는 세포성 면역반응은 작용하지만 항 HBs항체를 생산하는 체액성 면역반응은 결여되어 있음을 암시한다. 세포성 및 체액성 면역반응이 모두 결여되어 있는 asymptomatic carrier 상태에서 어떤 요소들이 작용하여 세포성 면역반응을 활성화시켜 만성 활동성간염으로 이행하게 만드는 지에 대한 구체적인 연구는 아직 진행되지 않았으나 세포독성 T세포들에 의한 지속적인 간세포의 파괴는 간조직의 점진적인 섬유화를 유발하는 중요한 원인이 된다.

만성 활동성간염이 지속됨에 따라 간조직에서 보다 광범위한 섬유화현상이 일어남과 동시에 재생결절이 형성되기 시작하면 간경변증의 임상증상이 발현된다. 이 시기에는 혈중의 HBs항원은 항상 양성으로 나타나지만 alanine aminotransferase(ALT) 치는 만성간염에 비해서 저하되는 경향을 보여 alanine aminotransferase와 aspartate aminotransferase(AST)와의 비율은 항상 1 이하로 나타난다. 간조직 내에서 세포성 면역세포들에 의해서 preC/C산물을 지니는 간세포들이 선택적으로 파괴되므로서⁴⁵⁾ 혈중의 HBe항원의 농도는 저하되고 간세포의 재생결절에서는 HBV-DNA를 용화하고 있는 간세포의 수가 증가됨을 보이게 된다. 간경변증에서 나타나는 재생결절은 간세포에서 생산된 transforming growth factor- α (TGF- α)⁴⁶⁾ 및 hepatocyte growth factor(HGF)⁴⁶⁾들로 인해서 기존의 간세포들이 증식하

로서 형성되는 것이며, 이와 같은 분열기의 간세포들의 상당수에서는 HBV-DNA가 용화된 상태에 있고 α fetoprotein(AFB)의 합성은 물론 c-myc, c-ras 및 c-fos와 같은 protooncogene들이 활성화되어 있어⁴⁶⁾ 간경변증으로부터 간세포암으로 이행될 수 있는 중요한 병소부위로 간주된다.

만성 활동성간염 및 초기단계의 간경변증에 대한 효과적인 치료는 아직 확립되어 있지 않은 상태이지만 INF와 같은 항 virus작용을 지닌 biological response modifier (BRM)로 시도해 볼 수 있다. INF의 치료효과는 혈중의 ALT치의 감소, HBV-DNA, HBV-DNAP 및 HBe항원의 소실로서 판정하나, 국내에서는 치료환자의 20~30%⁴⁷⁾에서만 효과가 확인되어 구미의 결과에 비해 다소 저조한 경향을 보인다.⁴⁸⁾ 진행성 간경변증에 대한 치료는 합병증들에 대한 식이 및 약물요법들이 위주가 되지만 3~4개월의 간격으로 간세포암의 발생에 대한 검사를 시행하여야 한다.

8. HBV감염과 간세포암의 발생

HBV에 의한 간조직의 만성감염이 간세포암(간암)의 발생에 근원적인 원인이 될 수 있음은 HBV의 감염율이 높은 지역(아시아 및 아프리카대륙)에서는 간암의 발병률 역시 높다는 역학적인 연구결과들⁴⁹⁻⁵⁰⁾ 및 HBV감염과 연관된 간암세포의 유전자 속에 HBV-DNA가 용화되어 있다는 분자생물학적인 연구들⁵¹⁻⁵²⁾에 의해서 분명한 사실로 인정되어 왔다. 그러나 방대한 역학적 및 분자생물학적인 근거에도 불구하고 HBV 그 자체가 직접적으로 간암을 발생시킨다는 구체적인 실험적인 증거가 아직 제시되지 못한 상태이므로 HBV를 종양원성 virus로 취급할 것인지에 대해서는 분명하게 규정되지 않는 실정이다.

1980년에 Bréchet에 의해서 HBV에 의한 만성감염과 연관된 간암세포의 유전자 속에서 HBV-DNA가 용화되어 있다는 사실⁵¹⁾이 밝혀진 이래로 많은 연구자들이 간암발생에 있어서 HBV-DNA의 용화현상의 분자생물학적인 의의를 규명하기 위해 노력을 기울여 왔다. 일부 연구자들에 의해서는 용화된 hepadna-DNA가 woodchuck에서는 c-myc 암유전자,⁵³⁾ human에서는 cyclin A 유전자⁵⁴⁾를 cis-activation시키는 것으로 보고되고 있으나 다른 연구들에서는 HBV-DNA가 간세포의 유전자 속으로 용화되면 간세포 염색체의 재배치(chromosomal rearrangement)가 일

어나게 되어 이차적으로 간세포 유전자들의 기능을 변화시키므로서 간암발생에 관여하는 것으로 보고되고 있다.⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 인간의 간암조직에서 HBV의 용화는 또한 삼입성 변이유발 인자(insertional mutagen)로서 작용하여 glucocorticoid receptor,⁵⁸⁾ progesterone receptor,⁵⁹⁾ estrogen receptor,⁶⁰⁾ c-erb A/thyroid hormone receptor⁶¹⁾ 및 retinoic acid receptor^{62, 63)}와 같은 nuclear receptor super family에 부분적인 영향을 미치므로 발암과정을 유도하는 것으로도 보고되고 있다.⁶⁴⁾ 그러나 동물 및 인간의 간암조직들로부터 연구된 이와 같은 결과들은 연구자들에 따라서 극히 다양하게 나타나므로 용화된 HBV-DNA의 역할에 대해서 하나의 분명한 결론에 도달하기는 불가능한 것으로 보인다. 또한 HBV유전자의 용화는 간암조직에서만 발견되는 것이 아니고 만성간염 및 간경변증의 경우에도 자주 발견되므로 cis-activation 또는 삼입성 변이유발 인자로서의 HBV의 역할은 소수의 경우에는 간암발생에 연관된 기전으로 설명될 수 있으나 보편적인 기전은 아닌 것으로 생각된다.

최근의 여러 연구들에 의하면 ORF-X의 산물인 X-protein 및 truncated S protein들이 세포유전자들에 대해 transactivator로서 작용할 수 있음이 밝혀지고 있으며,⁶⁵⁻⁶⁶⁾ 이들 중 X-protein은 c-fos 및 c-myc protooncogene을 transactivation 시키므로서 간암의 발생에 관여하는 것으로 보고되고 있다.⁶⁷⁾ 간암발생에 있어서 이들 X-protein 및 truncated prsS/S 산물들의 역할에 대한 연구들은 아직 초기단계이므로 이에 대한 구체적인 결과들이 더욱 축적되어야 할 것으로 생각된다.

본고의 만성 활동성간염 및 간경변증에 대한 기술에서 저자들은 간경변증시에 나타나는 재생결절을 간암으로 발전될 수 있는 중요한 병소로서 강조한 바 있다. 간경변증시의 재생결절은 간경변증을 유발하는 원인과는 무관하게 나타나는 간조직의 자연적인 보상작용이며, 재생결절이 형성되는 초기단계의 간세포들은 HBV에 의한 감염이 없는 경우에도 c-fos, c-jun 및 c-myc protooncogene이 활성화된 상태에 있을 뿐만 아니라⁶⁸⁾ AFP도 합성되므로 생화학적인 측면으로는 간암세포와 상당한 유사성을 지닌다. 재생결절의 형성초기에 관찰되는 간세포의 이와 같은 변화는 간세포에서 생산되는 TGF- α 및 insulin-like growth factor-II (IGF-II)의 작용에 의해서 촉진되는 것으로 알려져 있으며⁶⁹⁾ 재생결절이 완전히 형성될 즈음에는 간세포의 증식은

정지된다. 간경변증에서 관찰되는 이와 같은 형태의 간세포증식은 HBV에 의한 감염과는 무관하게 간조직의 만성적인 손상을 초래하는 모든 상태들에서 나타나는 것이므로 HBV의 용화로 인해서 세포분열에 관련되는 protooncogene들이 cis-또는 transactivation된다는 사실이 간암발생의 직접적인 원인으로 간주되기는 어려울 것으로 생각된다. 부분적인 간절제 후에 또는 간암이 합병되어 있지않은 상태의 간경변증에서 나타나는 세포분열은 TGF- β 와 같은 다른 종류의 humoral factor들에 의해서 통제되고 있으나^{6a)} 발암과정이 발생함에 따라 이와 같은 생리적인 통제가 소실됨과 더불어 새로운 형태의 변이들이 나타나므로, 간경변증에서 간암으로 발전되는 과정에서의 HBV의 역할은 지속적인 과사성염증을 유발하므로서 재생결절을 형성하고, 재생결절을 구성하는 분열세포에 HBV-DNA가 용화되므로서 간세포의 비가역적 돌연변이를 일으켜 세포분열에 대한 정상적인 조절기능을 파괴하므로서 발암을 유도하는 것으로 생각될 수 있다. 그러나 HBV의 만성감염으로 인해서 발생하는 간암의 원인으로서 분열세포에 작용하여 화학적인 유전자변이를 일으킬 수 있는 다른 환경적인 요인들도 함께 고려되어야 하며 습관성 음주 및 aflatoxin B₁의 과다한 섭취가 이들에 속한다.

간경변증에서 간암으로 발전하는 환자들에 대한 효과적인 치료는 아직 개발되지 않은 상태이므로 대부분의 환자들은 1년 이내에 사망한다. 따라서 HBV에 의한 만성간염이 간경변증으로 발전했을 경우에는 3개월마다 정기적인 검사를 통해서 간암병소를 조기에 발견해서 외과적으로 제거하는 것이 최선의 치료이다.

참 고 문 헌

1. 한병훈, 이상욱, 구자영, 박병채, 대한암학회지, **23**, 723-727(1991).
2. Rizzetto, M., Purcell, R. H., and Gerin, J. L., *Lancet*, **4**, 1215-1219(1980).
3. Blumberg, B. S., Alter, H. J., and Visnish, S., *JAMA*, **191**, 541-546(1965).
4. Dane, D. S., Cameron, C. H., Briggs, M., *Lancet*, **2**, 965-969(1970).
5. Robinson, W. S., Clayton, D. S., and Greenman, R. L., *J. Virol.*, **14**, 384-391(1974).
6. Albin, C., and Robinson, W. S., *J. Virol.*, **34**, 297-307(1980).
7. Almeida, J. D., Rubenstein, D., and Stott, E. J., *Lancet*, **2**, 1225-1229(1971).
8. Gerlich, W. H., and Heermann, K. H., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H. S.(Eds.), pp. 121-134, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
9. Krugman, S., Giles, J. P., and Hammond, J., *J. Infect. Dis.*, **122**, 432-441(1970).
10. Standing D. N., and Rutter, W. J., In *Progress in Liver Diseases*, Popper, H., and Schaffner, F.(Eds.), pp. 311-333, Grune and Stratton, Inc., New York(1986).
11. Tiollais, P., Pourcel, C., and De Jean, A., *Nature*, **317**, 489(1985).
12. Miller, R. H., Kaneko, S., Chung, C. T., Girones, R., and Purcell, R. H., *Hepatology*, **9**, 322(1989).
13. Neurath, A. R., Kent, S. B. H., Strick, N., and Parker, K., *Cell*, **46**, 429-439(1986).
14. Ou, J. H., Laub, O., and Rutter, W. J., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 1578-1588(1986).
15. Carmen, W. F., Jacyna, M. R., and Hadziyannis, S., *Lancet*, **2**, 588-596(1989).
16. Bavand, M. R., and Laub, O., *J. Virol.*, **62**, 626-635(1988).
17. Moriarty, A. M., Alexander, H., Lerner, R. A., and Thornton, G. B., *Science*, **227**, 429-437(1985).
18. Seto, E., Yen, T. S. B., Peterlin, B. M., and Ou, J. H., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**, 8286-8295(1988).
19. Machida, A., Kishimoto, S., Ohnuma, H., Baba, K., Ito, Y., Miyamoto, H., Funatsu, G., Oda, K., Usuda, S., Togami, S., Nakamura, T., and Mayumi, M., *Gastroenterology*, **86**, 910-918(1984).
20. Budkowska, A., Dubreuil, P., Gerlich, W. H., Lazizi, Y., and Pillot, J., *J. Med. Virol.*, **26**, 217-225(1988).
21. Neurath, A. R., and Strick, N., *Virology*, **178**, 631-634(1990).

22. Marquardt, O., Heermann, K. H., Seifer, M., and Gerlich, W. H., *Postgraduate Medical Journal*, **63**, 41–50 (1987).
23. Gerlich, W. H., Goldmann, U., Muller, R., Stibbe, W., and Wolffe, W., *J. Virol.*, **63**, 761–766(1982).
24. Gallina, A., Benelli, F., Rindi, G., Mutini, M., and Milanesi, G., *J. Virol.*, **63**, 4645–4652(1989).
25. Tuttleman, J. S., Pourcel, C., and Summers, J., *Cell*, **47**, 451–460(1986).
26. Twu, J. S., Lee, C. H., Lin, P. M., and Schloemer, R. H., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**, 252–256(1988).
27. Radziwill, G., Tucker, W., and Schaller, H., *J. Virol.*, **64**, 613–620(1990).
28. Wu, T. T., Condreay, L. D., Liu, C., Mason, W., and Jilbert, A. R., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H. S. (Eds.), pp. 114–121, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
29. Seeger, C., Ganem, D., and Varmus, H. E., *Science*, **232**, 477–484(1986).
30. Carman, W. F., Jacyna, M. R., Hadziyannis, S., Karayiannis, P., McGarvey, M. J., Makris, A., and Thomas, H. C., *Lancet*, **2**, 588–591(1989).
31. Omata, M., Ehata, T., Yokosuka, O., Hosoda, K., and Ohto, M., *N. Engl. J. Med.*, **324**, 1699–1704(1991).
32. Chisari, F. V., Filippi, P., Buras, J., McLachlan, A., Popper, H., Pinkert, C. A., Palmiter, R. D., and Brinster, R. L., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **84**, 6909–6913 (1987).
33. Vento, S., Rondanelli, E. G., Ranieri, S., O'Brien, C. J., Williams, R., and Eddlesstone, A. L. W. F., *Lancet*, **2**, 119–122(1987).
34. Ferrari, C., Penna, A., Cavalli, A., Bertoletti, A., Valli, A., Missale, G., Pilli, M., Giuberti, T., and Fiaccadori, F., In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H. S.(Eds.), pp. 238–243, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
35. Kakumu, S., Shinakawa, T., Ishikawa, T., Yoshioka, K., Wakita, T., Ito, Y., Takayanagi, M., and Ida, N., *Am. J. Gastroenterology*, **86**, 1804–1808(1991).
36. Bryson, Y. J., Winter, H. S., Gard, S. E., Fisher, T. J., and Stiehm, E. R., *Cellular Immunology*, **55**, 191–200(1980).
37. Miyawaki, T., Seki, H., Kubo, M., Taniguchi, N., *J. Immunol.*, **123**, 1092–1096(1979).
38. Hayward, A. R., and Kurnick, J., *J. Immunol.*, **126**, 50–53(1981).
39. Granberg, C., and Hirvonen, T., *Cellular Immunology*, **51**, 13–21(1980).
40. Lubens, R. G., Gard, S. E., Soderberg-Warner, M., and Stiehm, R. M., *Cellular Immunology*, **74**, 40–53(1982).
41. Stiehm, E. R., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H. S. (Eds.), pp. 251–254, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
42. Beasley, R. P., Hwang, L. Y., and Lin, C. C., *Lancet*, **2**, 388–393(1981).
43. Koo, J. Y., and Park, B. C., *Korean J. Int. Med.*, **2**, 221–226(1987).
44. Eddleston, A. L. W. F., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H.(Eds.), pp. 234–238, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
45. Schalm, S. W., Thomas, H. C., and Hadziyannis, S. J., In *Progress in Liver Diseases*, Popper, H., and Schaffner, F.(Eds.), pp. 443–462, W. B. Saunder Company, Philadelphia(1990).
46. Fausto, N., and Mead, J. E., In *Progress in Liver Diseases*, Popper, H., and Schaffner, F.(Eds.), pp. 57–71, W. B. Saunder Company, Philadelphia(1990).
47. 임창범, 편도철, 이성숙, 구자영, 박병채, 대한소화기 병학회지, **21**, 85–90(1989).
48. Hoofnagle, J. H., *J. Hepatology*, **11**, S100–S107(1990).
49. Szumuness, W., *Progress in Medical Virology*, **24**, 40–79(1978).
50. Beasley, R. P., Hwang, L. Y., Lin, C. C., and Chien,

- C. S., *Lanset*, **2**, 1129–1133(1981).
51. Bréchet, C., Hadchouel, M., Scotto, J., Fonck, M., Petet, F., Vyas, G. N., and Tiollais, P., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **78**, 4906–3910(1981).
 52. Tiollais, P., Pourcel, C., and Dejean, A., *Nature*, **317**, 489–495(1985).
 53. Hsu, T. Y., Moroy, T., Etiemble, J., Louise, A., Trepo, C., Tiollais P., and Buendia, M. A., *Cell*, **55**, 627–635 (1988).
 54. Wang, J., Chenivresse, X., Henglein, B., and Bréchet, C., *Nature*, **343**, 555–557(1990).
 55. Nakamura, T., Tokino, T., Nagaya, T., and Matsumara, K., *Nucleic Acids Research*, **16**, 4865–4872 (1988).
 56. Pasquinelli, C., Garreau, F., Bougueleret, L., Cariani, E., Thiers, V., Croissant, O., Tiollais, P., and Bréchet, C., *J. Virology*, **62**, 629–632(1988).
 57. Tokino, P., Fukushige, S., Nakamura, T., Nagaya, T., Murotsu, T., Shiga, K., Aoki, N., and Matsubara, K., *J. Virology*, **61**, 3848–3864(1987).
 58. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., and Evans, R. M., *Nature*, **318**, 635–641 (1985).
 59. Conneely, O. M., Sullivan, W. P., Toft, D. O., Birnbaumer, M., Cook, R. G., Maxwell, B. L., Greene, G. L., Schkader, W. T., and O'Malley, B. W., *Science*, **233**, 767–770(1986).
 60. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J. M., Argos, P., and Chambon, P., *Nature*, **320**, 134–139(1986).
 61. Sap, J., Damn, K., Goldberg, Y., Ghysdel, J., Leutz, A., Beug, H., and Vennstrom, B., *Nature*, **324**, 635–640(1986).
 62. Petkovitch, M., Brand, N. J., Krust, A., and Chambon, P., *Nature*, **330**, 444–450(1987).
 63. Giguère, V., Ong, E. S., Segui, P., and Evans, R. M., *Nature*, **330**, 624–628(1987).
 64. Tiollais, P., Hsu, T. Y., Moroy, T., Etiemble, J., Fourel, G., De Thé, H., Marchio, A., De Jean, A., and Buenda, M. A., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H.(Eds.), pp. 541–546. Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
 65. Spandau, D. F., and Lee, C. H., *J. Virology*, **62**, 427–434(1988).
 66. Twu, J. S., Robinson, W. S., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **86**, 2046–2050(1989).
 67. Balsano, C., Avantaggiati, M. L., Natoli, G., De Marzio, E., Elfassi, E., Will, H., and Levero, M., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H.(Eds.), pp. 572–576, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).
 68. Fausto, N., *Digestive Diseases and Science*, **36**, 653–658(1991).
 69. Yang, D. Y., Sehirmacher, P., Held, W., and Rogler, C. E., In *Viral Hepatitis and Liver Diseases*, Hollinger, F. B., Lemon, S. M., and Margolis, H.(Eds.), pp. 547–556, Williams and Wilkins, Baltimore(1991).