

B형 간염 표면항원과 표면항체 공존예의 임상양상 및 HBV DNA 분석

전병열, 박노진, 신정원, 최태윤, 신희봉, 이유경, 최영진, 김휘준, 안지영

순천향대학교 의과대학 임상병리학교실

Analysis of Clinical Features and Hepatitis B Virus DNA Level in the Concomitant Cases of Hepatitis B Surface Antigen and Antibody

Byung Ryul Jeon, Rojin Park, Jeong Won Shin, Tae Youn Choi, Hee Bong Shin¹,
You Kyung Lee¹, Young Jin Choi², Hwi Jun Kim², and Jee Young Ahn³

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University,
Seoul, Bucheon¹, Cheonan² and Gumi³, Korea

Background : After an infection with HBV, HBsAg is the first virologic marker detectable in the serum. If anti-HBs against 'a' determinant of HBsAg appears, HBsAg will disappear and the patients will recover from the HBV infection in most cases. However, we encounter not infrequently concomitant cases of HBsAg and anti-HBs. In this study we evaluated HBV DNA levels in concomitant cases to aid in the interpretation of these serologic results.

Methods : This study included 36 cases with positivity for both HBsAg and anti-HBs in an electrochemiluminescent immunoassay as well as a radioimmunoassay. They were tested for HBeAg, anti-HBe, and HBV DNA levels.

Results : Chronic viral hepatitis was the most frequent diagnosis (15/36 : 41.7%) and AST and ALT levels were normal in 17 (47.2%) and 20 (55.6%) cases, respectively, among total 36 concomitant cases. HBeAg was positive in 24 and anti-HBe in 17 cases. HBV DNA was positive in 33 cases (91.7%), including all 24 HBeAg positive cases and 9 (75%) of 12 HBeAg negative cases; 6 (50%) of 12 HBeAg negative cases had HBV DNA levels higher than 10^5 copy/mL.

Conclusions : This study showed that viral replication still exists in most cases of concomitant HBsAg and anti-HBs, and even in some HBeAg negative cases. So in the concomitant cases, HBV DNA quantitation may aid in the interpretation of clinical significance of these cases.

(Korean J Clin Microbiol 2004;7(2):105-110)

Key words : Hepatitis B virus, DNA, HBsAg, anti-HBs, HBeAg

서 론

우리나라의 B형간염바이러스(Hepatitis B virus; HBV) 표면항원(HBV surface antigen; HBsAg) 양성률은 최근에는 현저하게 떨어졌으나 여전히 우리나라 성인의 약 5%에 이르는 것으로 알려져 있다[1]. HBV 감염에서 체액성 방어면역을 유발하는 항원은 HBsAg의 주 단백질 중 가장 중요한 주 항원결정기인 'a' 결정기('a' determinant)

접 수 일: 04/5/10 게재승인일: 04/8/18

교신저자: 최태윤

(140-743) 서울특별시 용산구 한남동 657번지

순천향대학교 서울병원 진단검사의학과

TEL: (02)709-9425 FAX: (02)790-5820

E-mail: choity@hosp.sch.ac.kr

로 이 부분에 대한 항체가 형성되면 어떤 아형의 HBV 감염도 막을 수 있다고 알려져 있으며, 이 항체가 발생하면 HBsAg이 사라지고, HBV 감염으로부터 회복되게 된다[2-4].

그러나 실제 HBsAg과 anti-HBs에 대한 검사를 시행해 보면 보고자에 따라 다르나 전체 검사자의 0.23~6.6%[5-7]와 HBsAg 양성자의 약 3~36%[8-12]에서 동시에 양성으로 검출되는 경우가 있으며, 이의 의미에 대해서는 여러 가지 의견이 많이 제시되어 왔다.

HBV 감염의 평가에는 전통적으로 혈청학적인 지표가 사용되어 왔으며, 그 중 HBeAg과 anti-HBe 검사로 HBV의 증식을 평가해 왔으나, 이는 간접적인 방법이며, 돌연변이가 있는 경우 음성으로 나타날 수 있으므로 HBV DNA 상태를 정확히 반영하지는 못하였다. 그러나 최근 HBV DNA를 직접 검출할 수 있는 여러 가지 방법들이 개발되어 사용되고 있으며, HBV DNA의 정량검사를 통해 바이러스의 증식상태에 대해 보다 정확한 정보를 알 수 있어 임상경과의 관찰, 치료효과의 판정, 원발성 간암에서의 HBV의 역할 규명에 유용한 지표가 되고 있다[12-18].

따라서 HBsAg과 anti-HBs가 공존하는 경우 HBV DNA 검출 여부 및 검출량을 분석하는 것은 공존예의 임상적 의의를 평가하는데 있어 매우 유용하다. 그러나 현재까지 시행된 연구는 주로 HBV DNA 검출률에 대한 보고이고 이를 정량적으로 분석한 보고는 드물다[12, 16].

본 연구에서는 HBsAg과 anti-HBs가 동시 양성인 예에서 HBV DNA 정량검사와 HBeAg, anti-HBe 검사를 시행하여 동시 양성인 예의 HBV 증식상태와 HBeAg과 anti-HBe 결과와의 상관성을 분석함으로써 HBsAg과 anti-HBs 공존예의 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 4월 1일부터 2003년 3월 31일까지 순천향대학교 부천병원 진단검사의학과에 HBsAg과 anti-HBs 검사가 동시에 의뢰된 검체 중 전기적 화학발광면역측정법(electrochemiluminescence immunoassay, ECL)을 원리로 하는 Elecsys® 2010 (Roche, Mannheim, Germany)과 방사면역측정법(Radioimmunoassay, RIA) 모두에서 HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성을 보인 예를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 검체 채취 및 보관

환자로부터 무균적으로 정맥 채혈한 후 혈청을 분리하여 즉시 검사를 실시하였으며, 즉시 검사를 시행할 수 없는 경우는 -70℃에서 보관하였다.

2) HBsAg과 anti-HBs 공존 예의 임상 소견 분석

HBsAg과 anti-HBs 공존 예들의 임상양상을 알아보기 위해 의무기록을 통해 나이, 진단명 및 간효소치(AST, ALT) 결과를 조사하였다.

3) ECL법을 이용한 혈청학적 검사

HBsAg, anti-HBs, HBeAg 및 anti-HBe 검사는 Elecsys 2010 (Roche, Mannheim, Germany)을 사용하여 측정하였으며, 이 때 HBsAg은 cutoff-index 2.48 이상, anti-HBs는 10 IU/L 이상, HBeAg은 cutoff-index 1 이상, anti-HBe는 1 이하를 각각 양성으로 하였다.

4) 방사면역측정법을 이용한 HBsAg 및 anti-HBs 검사

ECL법에서 HBsAg과 anti-HBs가 모두 양성인 군에 대하여 HBsAg 키트와 anti-HBs 키트(Beijing north institute of biological technology, Beijing, China)를 사용하여 방사면역측정법으로 다시 HBsAg과 anti-HBs를 검사하였으며 이 때 검체의 계수율이 음성대조의 계수율의 2.1배가 넘으면 양성으로 판정하였다.

5) HBV DNA 정량검사

HBV DNA 정량검사는 Cobas Amplicor HBV Monitor Test™ (Roche, Mannheim, Germany)를 사용하여 제조사의 검사지침에 따라 다음과 같은 방법으로 시행하였다.

-70℃에서 보관 후 실온에서 녹인 혈청 100 µL를 바이러스 입자 분해(viron lysis)와 중성화(neutralization) 처리한 후, 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)을 이용하여 HBV DNA를 침전시키고 여기에 이미 DNA의 양을 알고 있는 정량표준물질(quantitation standard; QS)를 첨가하였다.

중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)은 처리된 검체 50 µL와 증폭 혼합물 50 µL를 증폭 시험관(A 시험관)에 넣어 Cobas Amplicor™ (Roche, Mannheim, Germany) 장비에서 시행하였으며, HBV-104UB와 HBV-104D를 사용하여 HBV 유전체의 pre-Core/Core 부위를 증폭하였다.

30주기의 증폭 후에는 HBV DNA와 QS 증폭산물에 변성액이 자동으로 첨가되어 단일가닥의 DNA로 변성이 되며, 이 후 여러 개의 검출 컵(D컵)에서 순차적으로 희석되어 특이적인 올리고핵산염 더듬자(probe)가 부착된 자성입자에 부합화된 뒤 avidin-horseradish peroxidase 결합체와 3,3',5,5'-tetramethyl benzidine(TMB)가 첨가되어 660 nm의 흡광도를 가지는 색소 복합체를 형성한다.

HBV DNA의 양은 다음과 같은 계산식에서 전체 HBV 흡광도와 QS의 흡광도를 구하여 알고 있는 QS의 HBV DNA의 양에 비례하여 구하였으며, 검사 결과가 200 copy/mL 이상일 때 양성으로 판정하였다.

HBV DNA (copy/mL) =

총 HBV A₆₆₀/총 QS A₆₆₀) × 투입 QS copy 수 × 45

이 때 총 HBV A₆₆₀은 총 HBV 흡광도, 총 QS A₆₆₀은 총 QS 흡광도로 계산되며, 투입 QS copy 수는 키트마다 다른, PCR 혼합물 당 알고 있는 QS copy 수이고, 45는 PCR 혼합물당 HBV DNA copy 수를 mL당 HBV DNA copy 수로 변환시키는 인자이다.

결 과

1. B형 간염 바이러스 표면 항원과 항체 공존예의 임상조건

HBsAg과 anti-HBs가 공존한 36예의 연령 분포는 10~19세 2예(5.5%), 20~29세 4예(11.1%), 30~39세 7예(19.5%), 40~49세 11예(30.6%), 50~59세 7예(19.5%), 60~69세 4예(11.1%), 70세 이상 1예(2.7%)이었고, 남자가 24명, 여자가 12명이었다.

진단명은 만성 간염 15예(41.7%), 급성 간염 1예(2.8%),

간경변증 3예(8.3%), 간세포암종 3예(8.3%), 간질환 외 다른 질환이 14예(38.9%)이었다.

간기능 검사 소견은 40 IU/L를 초과해 이상 소견을 보인 경우가 AST는 총 36예 중 19예(52.8%), ALT는 16예(44.4%)이었다.

2. HBeAg과 anti-HBe 검사

HBeAg은 총 36예 중 24예(66.7%)에서 양성을 보였고, anti-HBe는 17예(47.2%)에서 양성을 보였고 이 중 6예(16.7%)에서 HBeAg과 anti-HBe이 공존하였으며, 1예(2.8%)에서 HBeAg과 anti-HBe가 모두 음성이었다.

3. HBV DNA 정량검사

HBsAg과 anti-HBs가 공존한 36예 중 HBV DNA 정량 검사에서 양성으로 나온 예는 33예(91.7%)였으며, 평균치는 2.18×10^6 copy/mL(표준편차 4.23×10^6)이었다. HBV DNA의 분포는 10^2 copy/mL 이하가 3예(8.3%), $10^2 \sim 10^3$ copy/mL가 1예(2.8%), $10^3 \sim 10^4$ copy/mL가 4예

Table 1. HBV DNA levels in concomitant HBsAg and anti-HBs cases according to HBeAg

HBV DNA(copy/mL)	HBeAg		Total
	Positive	Negative	
negative	0 (0.0)	3 (25.0)*	3 (8.3)
$10^2 - <10^3$	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.8)
$10^3 - <10^4$	2 (8.3)	2 (16.7)	4 (11.1)
$10^4 - <10^5$	2 (8.3)	1 (8.3)	3 (8.3)
$10^5 - <10^6$	7 (29.2)	5 (41.7)	12 (33.4)
$10^6 - <10^7$	8 (33.3)	1 (8.3)	9 (25.0)
$\geq 10^7$	4 (16.7)	0 (0.0)	4 (11.1)
Total	24 (100.0)	12 (100.0)	36 (100.0)

* No. of cases(%)

Table 2. Clinical features of HBeAg negative cases

Case No.	Diagnosis	HBV DNA	AST	ALT
1	Chronic viral hepatitis	negative	19	19
2	Other benign neoplasm of skin	negative	19	17
3	End-stage renal disease	negative	9	5
4	Gastric ulcer	1.20×10^3	26	22
5	Hyperplasia of prostate	2.95×10^3	26	14
6	Varicose veins of lower extremities	8.14×10^4	23	22
7	Liver cirrhosis	1.92×10^5	109	88
8	Iron deficiency anemia	2.57×10^5	10	11
9	Chronic viral hepatitis	3.95×10^5	106	239
10	Hepatocellular carcinoma	4.63×10^5	49	48
11	Liver cirrhosis	5.30×10^5	66	57
12	Chronic viral hepatitis	1.17×10^6	1,299	757

(11.1%), $10^4 \sim 10^5$ copy/mL가 3예(8.3%), $10^5 \sim 10^6$ copy/mL가 12예(33.4%), $10^6 \sim 10^7$ copy/mL가 9예(25.0%), 10^7 copy/mL 이상이 4예(11.1%)이었다(Table 1). HBeAg이 양성인 24예 모두 AST와 ALT 검사 결과와는 상관없이 HBV DNA 정량검사에서 양성 소견을 보였으며, HBeAg이 음성인 12예 중 9예(75.0%)에서 HBV DNA가 양성으로 검출되었고, 6예(50%)에서는 10^5 copy/mL 이상의 HBV DNA가 검출되었다(Table 1, 2). HBeAg이 음성인 12예 중 6예는 만성 간염이 2예, 간경변증이 2예, 간세포암종이 1예로 대부분 만성 간질환 환자였으며, 나머지 1예는 간질환 이외의 질환으로 AST와 ALT도 정상이었다(Table 2).

고 찰

HBV는 헤파디나(Hepadinae)과에 속하는 DNA 바이러스로 약 3,200개의 염기로 구성되어 있으며, 발병양상이 지역에 따라 차이가 있고, 바이러스의 유형도 다양하다[19]. 이러한 바이러스의 유형은 혈청학적인 분류에 의한 혈청형과 염기서열에 의한 유전자형으로 구분하여 논의가 되고 있으며[20-22], 인체에 감염되는 HBV는 A, B, C, D, E, F, G 등 7개의 유전자형으로 대별되고 있다. HBV DNA는 4개의 해독틀을 갖고 있으며, S 유전자는 HBsAg을 부호화하며, core 유전자는 core 단백을, P 유전자는 DNA 중합효소를 각각 부호화하게 된다. S 유전자 내에 a, d, y, w(w1~w4까지 4개), r, q의 대립형질(alleles)이 있으며, 주된 혈청학적 아형으로 ayw, ayr, adw, adr이 있다. 한국인에서 가장 많은 HBV 염기서열은 C 유전자형으로, 대다수의 혈청형은 adr이며 소수에서 adw형이 보고되었다[21, 22]. 임상적으로 가장 중요한 것은 S 유전자 내의 'a' 결정기로 아미노산 서열 124에서 147까지이다. 특히 cysteine이 풍부한 서열 139-147번이 'a' 결정기의 핵심으로써 유전자 변이가 없는 안정된 항원이므로 이 부분에 대한 항체가 형성되면 어떤 아형의 HBV 감염도 막을 수 있다고 알려져 있으며, 이 항체가 발생하면 HBsAg이 사라지고, HBV 감염으로부터 회복되게 된다[2-4].

HBV 감염의 진단과 평가를 위해 여러 혈청학적 방법들이 개발되어 환자의 진단에 유용하게 사용되고 있으나 드물지 않게 HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성으로 나타나 그 결과의 해석에 어려움이 있다. HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성을 보이는 원인은 다음과 같이 추정해볼 수 있다. 우선 실제로 항원과 항체가 동시에 존재하는 경우로 과거에는 항원과 항체의 아형이 다른 중복감염으로 생각했지만 최근에는 숙주의 면역체계 이상으로 공통항원인 'a' 결정기에 대한 특이항체를 생성하지 못하고 면역학적 검사에서는 검출되지만 임상적으로는 의의가 없는 anti-HBs와 유사한 항체를 형성하는 것과 바이러스의 유전자에 돌연변이가 생겨 'a' 결정기를 부호화하는 유전자에 변이가 있는 바이러스에 감염되었을 경우로 생각

하며, 그 외 위양성반응으로 일어날 수도 있다[4-12].

대부분의 B형 만성간염 환자에서 진단은 면역학적으로 HBV 감염의 지표인 HBsAg을 검출함으로써 이루어지며, 이 후 HBeAg이나 HBV DNA 그리고 간효소치(ALT, AST) 등을 검사하여 HBV 증식상태나 간손상 정도를 알아보게 된다[23, 24].

HBV DNA를 직접 검출할 수 있는 여러 가지 방법들이 개발되면서, 바이러스의 증식상태에 대해 좀 더 직접적으로 알 수 있게 되었다. HBsAg 양성인 군에서의 HBV PCR 양성률은 만성간질환 환자군에서는 90% 이상으로[15], 간세포암 환자에서는 77.4%로 보고되었으나,[25] 이러한 차이가 나타난 원인에 대해서는 언급된 바가 없다. 또한 만성간질환 환자 중 HBsAg은 음성이나 anti-HBc와 anti-HBs이 양성인 경우 13%로 보고되었다[15]

HBsAg과 anti-HBs가 동시 양성을 보인 군에 대해 HBV DNA의 검출률에 대해 연구한 결과로 김 등[16]은 효소면역측정법으로 동시양성을 보인 검체에 대해 검사방법에 따라 중합효소연쇄반응법으로 51.8%, 화학발광분자조합결합법에서 53.0%, bDNA법으로 60.2%에서 HBV DNA를 검출하였으며, Zaaijer 등[12]은 방사면역측정법으로 동시양성을 보인 예 중 10건에 대한 PCR 검사에서 HBV-DNA가 모두 양성을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 HBsAg과 anti-HBs 공존예를 대상으로 HBV DNA를 정량적으로 측정하였으며, 그 결과 총 36예 중 33예(91.7%)에서 HBV DNA가 검출되었으며, 그 중 25예(69.4%)에서 10^5 copy/mL 이상의 HBV DNA가 검출되었다.

혈청 HBeAg은 오랫동안 HBV 바이러스의 체내 복제 활성을 평가하기 위하여 이용되어 왔으며 혈청 HBV DNA와의 연관성에 관한 연구도 많이 이루어졌다[13, 17, 18, 26]. HBsAg과 anti-HBs 공존예에 대상으로 한 HBV DNA 정량과 HBeAg의 관계를 비교한 보고는 없었으나, 기 등[17]은 HBsAg이 양성인 예를 대상으로 bDNA법으로 시행한 연구에서 HBeAg이 양성인 환자의 100%와 HBeAg이 음성인 환자의 7%에서 HBV DNA를 검출하였으며, 오 등[18]은 HBeAg이 양성인 환자의 100%, 음성인 환자의 92%에서 HBV DNA를 검출하였다. 본 연구 결과 HBeAg 양성인 군에서는 모두 HBV DNA가 양성으로 나타났다, HBeAg이 음성인 경우에도 75%(9/12)에서 HBV DNA가 양성으로 검출되었다. 이렇게 HBeAg이 음성인 군에서 HBV DNA 양성률에 차이가 있는 것은 검사법의 민감도 차이와 환자군의 차이에 의한 것으로 생각된다. 또한 6예에서 HBeAg과 anti-HBe이 동시에 양성소견을 보였으며, HBeAg양성, anti-HBe 음성인 예의 88.9%(16/18)에서 10^5 copy/mL이상의 HBV DNA가 검출된 반면 동시양성인 예의 50.0%(3/6)에서만 10^5 copy/mL이상이었다.

HBV DNA의 정량적 수치에 따른 임상적 의의에 관한 평가는 아직 정립되어 있지 않으나[27, 28], Niitsuma 등[29]은 HBV DNA의 양에 따라 10^5 copy/mL 이하는 무증상 보균자, 10^5 copy/mL 이상은 만성 간염상태로 구분하

고 있다. 독일에서는 시술자가 $10^5 \sim 10^6$ copy/mL 이하, 영국에서는 10^3 copy/mL 이하일 때 수술과 같은 처치를 수행할 수 있으며, 일부 최근 권고는 HBV에 면역이 있는 경우에만 시행할 수 있도록 규정하고 있다[30].

본 연구에서 HBeAg이 음성인 경우 50%(6/12)에서 10^5 copy/mL 이상의 HBV DNA가 검출되어 HBsAg과 anti-HBs 공존 예에서 HBeAg이 음성이라 할지라도 Niitsuma 등[29]이 만성 간염상태로 분류한 수준으로 DNA 양이 검출되었으며, Table 2에서 보는 바와 같이 HBV DNA가 10^5 copy/mL 이하인 6예는 모두 간효소치가 정상인데 비해 10^5 copy/mL 이상인 경우 6예 중 5예가 간효소치가 증가되어 있었다. 또한 HBeAg이 양성인 경우 HBV DNA가 10^5 copy/mL 이하인 5예 중 AST와 ALT가 모두 이상 소견을 보인 예는 없는 반면 10^5 copy/mL 이상인 예 중에는 52.6%(10/19)에서 AST와 ALT 모두에서 이상소견을 보여 HBV DNA 정량검사가 환자의 감염 상태를 확인하는데 도움을 준다고 본다.

본 연구에 따르면 HBsAg과 anti-HBs가 동시 양성을 보이는 공존예의 91.7%에서 HBV DNA가 검출되었고, HBeAg 음성인 예의 50%에서도 바이러스의 증식이 활발하게 일어나고 있으므로 HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성인 경우 HBV 감염의 상태를 확인하기 위한 HBV DNA에 대한 정량검사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : 우리나라의 B형 간염바이러스(HBV) 표면항원(HBsAg) 양성률은 약 5%로 높은 편이다. 일반적으로 HBsAg의 주 항원결정기인 'a' 결정기에 대한 항체가 형성되면 HBsAg이 사라지고 HBV 감염으로부터 회복되게 된다. 그러나 실제 검사를 수행하다 보면 HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성인 예를 빈번히 보게 된다. 본 연구에서는 이러한 공존예의 정확한 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

방 법 : 전기적 화학발광면역측정법과 방사면역측정법 모두에서 양성으로 나타난 36예에 대하여 임상양상을 조사하고 HBV DNA 정량검사와 HBeAg, anti-HBe 검사를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

결 과 : HBsAg과 anti-HBs가 공존한 36예의 연령분포는 40대가 가장 많았고, 진단은 만성 간염이 15예(41.7%)로 가장 흔하였으며, AST와 ALT가 정상인 경우는 각각 17예(47.2%)와 20예(55.6%)였다. HBeAg은 총 36예 중 24예(66.7%)에서 양성을 보였고, anti-HBe는 17예(47.2%)에서 양성을 나타냈다. HBV DNA 검출률은 36예 중 33예(91.7%)에서 검출되었으며, HBeAg이 양성인 24예에서는 모두 HBV DNA가 검출되었고, HBeAg이 음성인 12예 중 9예(75%)에서 HBV DNA가 검출되었으며, 이 중 6예(50%)에서는 검출수준이 10^5 copy/mL 이상이였다.

결 론 : HBsAg과 anti-HBs가 동시에 양성을 보이는

경우 간기능 소견과 상관없이 많은 예에서 바이러스의 증식이 일어나고 있으며, 특히 HBeAg이 음성이라 할지라도 상당수에서 바이러스를 전파할 수 있으며 만성 간염 상태를 의심할 수준으로 활발한 증식이 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 주광로, 방성조, 송병철, 주연호, 양수현, 김기락 등. 1990년대 후반 한국 성인 B형간염 바이러스 표지자 보유 양상: 건강 검진 수검자 70,347명의 성적 조사. 대한소화기학회지 1999;33: 642-52.
2. Thomas HC and Carman WF. Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus. Gastroenterol Clin North Am 1994;23:499-514.
3. Koh KC, Lee HS, Kim CY. Association of the core clustering mutations (codon 21-34) and the severity of chronic hepatitis B in Korean patients. Korean J Intern Med 1995;10:87-93.
4. 이효석. 돌연변이형 B형 간염바이러스의 임상적 의의. 대한간학회지 1996;2:1-6.
5. 박찬정, 박영의, 조영숙, 이덕윤, 박갑만. B형 간염 표면 항원과 표면 항체 공존예와 그 의의. 대한임상병리학회지 1987;7:321-34.
6. 차영주 및 박애자. 효소면역측정법에 의한 B형간염 표면항원 및 항체 검사시 비특이적 반응에 관한 연구. 임상병리와 정도관리 1987;9:277-80.
7. 김각현, 어 영, 이경자, 윤갑준, 이경원. HBs항원 및 HBs 항체의 공존예의 그 임상적 의의. 임상병리와 정도관리 1989;11:139-44.
8. Heijtkink RA, van Hattum J, Schalm SW, Masurel N. Co-occurrence of HBsAg and anti-HBs: two consecutive infections or a sign of advanced chronic liver disease? J Med Virol 1982;10:83-90.
9. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Dig Dis Sci 1986;31:620-4.
10. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, Nelson C, Swenke P. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. Gastroenterology 1987;93:675-80.
11. 차영주 및 채석래. B형간염 표면항원 양성 환자에서 표면항체 동시 양성 빈도 및 임상적 의의. 대한임상병리학회지 2000;20:204-9.
12. Zaaier HL, Leilie PN, Vandenbroucke-Grauls CM, Koot M. Concurrence of hepatitis B surface antibodies and surface antigen: implications for postvaccination control of health care workers. J Viral Hepat 2002;9:146-8.
13. 함유식, 신해림, 박형중, 김성률. HBsAg 양성자들에게

- 있어서 HBeAg과 HBV DNA의 관련성. 한국역학회지 1992;14:13-23.
14. Hendricks DA, Stowe BJ, Hoo BS, Kolberg J, Irvine BD, Neuwald PD, et al. Quantitation of HBV DNA in human serum using a branched DNA (bDNA) signal amplification assay. *Am J Clin Pathol* 1995;104:537-46.
 15. 한기수, 이효랑, 박중원, 유병철, 박실무. 만성간질환을 가진 환자에서 중합효소연쇄반응법(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 이용한 HBV DNA의 검출. 대한내과학회지 1996;51:367-72.
 16. 김문정, 김현숙, 권오현, 한광협. B형 간염 표면항원과 표면항체 공존예에서의 HBV-DNA 검출을 위한 분자생물학적 방법 비교. 대한임상병리학회지 1997;17:1124-36.
 17. 기창석, 양윤선, 김종원. HBsAg 양성 환자의 혈청에서 branched DNA 증폭방법을 이용한 B형 간염바이러스 DNA의 정량. 대한임상병리학회지 1997;17:870-7.
 18. 오승환, 김형희, 허정, 조몽, 장철훈, 이은엽 등. 만성 B형 간염환자에서 중합효소연쇄반응을 이용한 바이러스 정량측정. 대한진단검사의학회지 2003;23:39-44.
 19. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses. *J Cell Mol Med* 2002;6:113-43.
 20. Norder H, Courouche AM, Magnus LO. Complete genomes, phylogenetics relatedness and structural properties of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
 21. 김학철, 서검석, 김용성, 송우건, 문형배, 조지현. 한국인 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 보유자에서 HBV 유전자형(일차 중합 효소 반응법에 의한 온전한 B형 간염 바이러스 증폭 및 그의 염기 서열). 대한내과학회지 2001;61:479-88.
 22. 차충환, 손용학, 장성수, 이한주, 이관제, 신은순 등. 국내 환자에서 분리된 B형 간염바이러스의 유전자형 분석. 대한진단검사의학회지 2003;23:352-6.
 23. Lopez VA, Bourne EJ, Lutz MW, Condreay LD. Assessment of the COBAS amplicor HBV monitor test for quantitation of serum hepatitis B virus DNA levels. *J Clin Microbiol* 2002;40:1972-6.
 24. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
 25. 김영수, 이광재, 문영수, 함기백, 김진홍, 조성원 등. 간세포암에서 B형 간염 바이러스와 C형 간염 바이러스의 감염 양상. 대한간학회지 1996;2:61-67.
 26. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
 27. Lok AS and McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
 28. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
 29. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, Kobayashi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia detected by polymerase chain reaction accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Am J Gastroenterol* 1997;92:119-23.
 30. Berger W and Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:713-21.