

## 비활성 혈청 HBsAg 보유자의 간조직내 HBcAg 및 HBsAg 발현양상\*

연세대학교 의과대학 병리학교실

안희정 · 김경호 · 박영년 · 김호근 · 박찬일

### 서 론

B형 간염 바이러스(HBV)의 정체와 인체 감염시의 각종 HBV 표지자들이 규명됨에 따라 만성 B형 간염의 진행과정과 이러한 표지자들 간의 상호 관계에 대한 새로운 사실들이 밝혀지고 있다. B형 간염 환자의 혈청 또는 조직 표지자들중 혈청 HBeAg은 HBV DNA 및 DNA polymerase와 밀접한 관련이 있어 HBV의 증식을 의미하는 지표일 뿐 아니라<sup>1-5)</sup> 혈청 Dane particle과도 유관하여 전염성을 의미하는 것으로도 알려져 있다<sup>6,7)</sup>.

HBcAg은 조직내에서 면역 세포화학적 방법으로 쉽게 발현시킬 수 있으므로 조직내 HBV 표지자의 하나로 이용할 수 있으며, pronase E에 의하여 HBeAg으로 전환될 수 있고<sup>8)</sup> HBeAg과 동일한 유전자 부호를 가지고 있어서<sup>9)</sup> HBV의 증식과 관련이 있을 것으로 짐작된다. 당초에 간세포의 핵에서만 볼 수 있었던 HBcAg (nHBcAg)이 면역 세포화학적 기법의 발달에 따라 세포질 내(cHBcAg)에서도 발현되는 것이 밝혀졌으며, 최근에는 cHBcAg을 함유한 세포가 간세포 손상을 유발하는 T-림프구 세포독성의 표적이라는 주장이 제시되고 있다<sup>10)</sup>.

그러나 혈청 HBeAg이나 조직내 HBcAg이 양성이라도 간염활성이 전혀 없는 경우가 많고 반대로 만성 활동성 간염(CAH)에서도 혈청 HBeAg이 음성일 수 있어서 HBeAg과 HBcAg의 상호관계, 그리고 이들과 간염

활성과의 관계에 대하여는 아직 분명하지 않은 점이 많다. 그러므로 본 연구에서는 간염 활성이 없거나 거의 없는 HBsAg 보유자를 대상으로 HBcAg와 HBsAg의 조직내 발현양상을 조사하여 그 의의를 알아보고자 하였다.

### 연구 재료 및 방법

연구 재료로는 1984년 6월부터 1986년 6월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 복강경 검사하에 생검된 간조직중 환자의 혈청 HBsAg이 양성이면서 간소엽과 문맥주변에 괴사-염증 활성이 없었던 51예를 대상으로 하여 환자의 임상기록으로 부터 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태와 AST/ALT 활성치를 검토하였다.

#### 1. 병리 조직학적 검색

Hematoxyoin-eosin 염색(H-E)상 cobblestone pattern과 문맥염 그리고 경한 AST/ALT 활성치의 증가 중 2가지 이상이 있는 경우를 만성 지속성 간염(CPH), 그리고 나머지를 정상 HBsAg 보유자(NPD)로 정하였으며, 병리학적 진단에 따라 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태를 비교하였다.

#### 2. 조직내 HBsAg 및 HBcAg에 대한 면역 세포 화학적 검색

포르말린으로 고정하고 파라핀으로 포매한 블록을 연속 절편하여 HBsAg과 HBcAg에 대한 면역 세포화학적 검색을 시행하였으며, 면역 세포화학적 검색은 상품화된 peroxidase-antiperoxidase (PAP) Kit (Histogen kit, Biogenex Co.)를 이용하였다. 염색의 양성 대조로는 Kit에 포함되어 있는 양성대조 슬라이드를 사

\*본 논문의 요지는 1988년 대한병리학회 제40회 추계학술대회에서 발표 되었음.

\*본 연구는 1988년 연세대학교 의과대학 유한 조교연구비로 이루어졌음.

용하였고 음성대조로는 1차 항체대신 phosphate 완충용액을 사용하였다.

먼저 조직내 HBsAg과 HBcAg의 발현 양상을 Gudat등의 방법에 따라 다음과 같이 4가지 유형으로 분류하여<sup>11)</sup> 병리학적 진단 및 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태와 비교하였다. 즉 제 I형-Elimination형(HBsAg과 HBcAg 함유 세포들이 모두 없거나 간혹 HBcAg 함유 세포만 발견되는 것), 제II형-HBcAg predominance형 또는 면역 억제형(다수의 HBcAg 함유 세포가 출현하는 것), 제III형-HBsAg predominance형 또는 HBcAg free-HBsAg형(다수의 HBsAg 함유 세포가 출현하고 HBcAg은 거의 없는 것), 제IV형-Equivalence형 또는 초점성 HBcAg형(소수의 HBsAg과 HBcAg 함유세포들이 산발적으로 출현 하는 것)으로 구분하였다.

상술한 조직내 HBsAg과 HBcAg의 발현양상을 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태 및 병리학적 진단과 비교하였다.

Table 1. Histopathological changes according to serum HBeAg/anti-HBe status

HBeAg/Anti-HBe	Pathological		Diagnosis	
	CPH		NPD	
HBeAg (n=18)	8 (44.4%)	10 (55.6%)	10 (55.6%)	8 (44.4%)
anti-HBe (n=33)	16 (48.5%)	17 (51.5%)	17 (51.5%)	16 (48.5%)
Total (n=51)	24 (47.1%)	27 (52.9%)	27 (52.9%)	24 (47.1%)

CPH : Chronic persistent hepatitis

NPD : No pathological diagnosis

Table 2. Tissue expression pattern of HBcAg and HBsAg according to pathological diagnosis

Pathological Diagnosis	Tissue HBcAg Expression			Tissue HBsAg Expression			HBsAg/HBcAg Expression Type			
	nHBcAg	cHBcAg	HBcAg-	cHBsAg	mHBsAg	HBsAg-	I	II	III	IV
CPH (n=24)	18 (75.0%)	9 (37.5%)	6 (25.0%)	23 (95.8%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	17 (70.8%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)
NPD (n=27)	14 (51.9%)	9 (33.3%)	13 (48.1%)	25 (92.6%)	7 (26.0%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	14 (51.9%)	11 (40.7%)	0 (0.0%)
Total (n=51)	32 (62.8%)	18 (35.3%)	19 (37.2%)	48 (94.1%)	13 (25.5%)	3 (5.9%)	2 (3.9%)	31 (60.8%)	17 (33.3%)	1 (2.0%)

CPH : Chronic persistent hepatitis, NPD : No pathological diagnosis, nHBcAg : nuclear HBcAg, cHBcAg : cytoplasmic HBcAg, cHBsAg : cytoplasmic HBsAg, mHBsAg : membranous HBsAg

## 결 과

검사 대상이었던 총 51예를 병리 조직학적으로 구분하면 CPH가 24예, NPD가 27예 였으며, 이들 에서의 혈청 HBeAg과 anti-HBe는 각각 18예(35.3%) 및 33예(64.7%)에서 양성으로서 비 활동성 HBsAg 보유자에서도 혈청 HBeAg 양성인 예가 약 1/3에 달하였다.

### 1. 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태와 병리학적 소견과의 관계

CPH와 NPD는 혈청 HBeAg 양성인 18예 중의 각 8예 및 10예였고 anti-HBe 양성인 33예중에는 16예 및 17예로서 병리학적 진단과 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태 사이에는 의의 있는 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 병리학적 진단에 따른 조직내 HBsAg 및 HBcAg의 발현 양상

조직내 HBcAg이 발현된 것은 모두 32예(62.8%)였고 그 중 18예(35.5%)에서는 cHBcAg으로 발현되었으며, 조직내 HBcAg이 없었던 것이 19예(37.2%)였다. 조직내 HBsAg 발현은 48예(94.1%)에서 관찰되었고 그중 13예(25.5%)에서는 세포막을 따라 발현하였으며(membranous형, mHBsAg) 조직내 HBsAg이 없었던 것은 3예였다. 병리학적 진단에 따른 세포내 HBcAg 및 HBsAg 발현 양상의 차이로는 NPD의 경우 HBcAg 음성인 예가 좀 더 많은 것외에 특기할 소견이 없었다(Table 2).

Table 3. Tissue expression pattern of HBcAg and HBsAg according to serum HBeAg/anti-HBe status

HBeAg/anti-HBe	Tissue HBcAg Expression			Tissue HBsAg Expression			HBsAg/HBcAg Expression Type			
	nHBcAg	cHBcAg	HBcAg-	cHBsAg	mHBsAg	HBsAg-	I	II	III	IV
HBeAg+(n=18)	18 (100.0%)	17 (94.4%)	0 (0.0%)	17 (94.4%)	11 (61.1%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	18 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
anti-HBe+(n=14)	14 (100.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (92.9%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
anti-HBe+(n=19)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (100.0%)	17 (89.5%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	17 (89.5%)	0 (0.0%)
Total (n=51)	32 (62.8%)	18 (35.3%)	19 (37.2%)	48 (94.1%)	13 (25.5%)	3 (5.9%)	2 (3.9%)	31 (60.8%)	17 (33.3%)	1 (2.0%)

nHBcAg : nuclear HBcAg, cHBcAg : cytoplasmic HBcAg, cHBsAg : cytoplasmic HBsAg, mHBsAg : membranous HBsAg

Gudat등의 분류에 따르면 총 51예중 제 I 형과 제 III 형이 각각 31예(60.8%) 및 17예(33.3%)로 대부분을 차지하였으며, CPH에서는 제 II 형인 예가 III 형보다 약 3 배가량 많았으나, NPD에서는 제 II 형과 III 형의 빈도가 비슷하였다.

### 3. 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태와 조직 내 HBcAg 및 HBsAg의 발현 양상

혈청 HBeAg 양성인 18예는 모두 조직내 HBcAg 이 양성이었고 그 중 17예(94.4%)는 cHBcAg으로 발현되었다. 혈청 anti-HBe 양성인 33예중 14예에서는 nHBcAg이 관찰되었으나 HBeAg 양성인 경우와 달리 cHBcAg으로 발현된 것이 1예 뿐이었으며, 19예에서는 조직내에 HBcAg이 없었다.

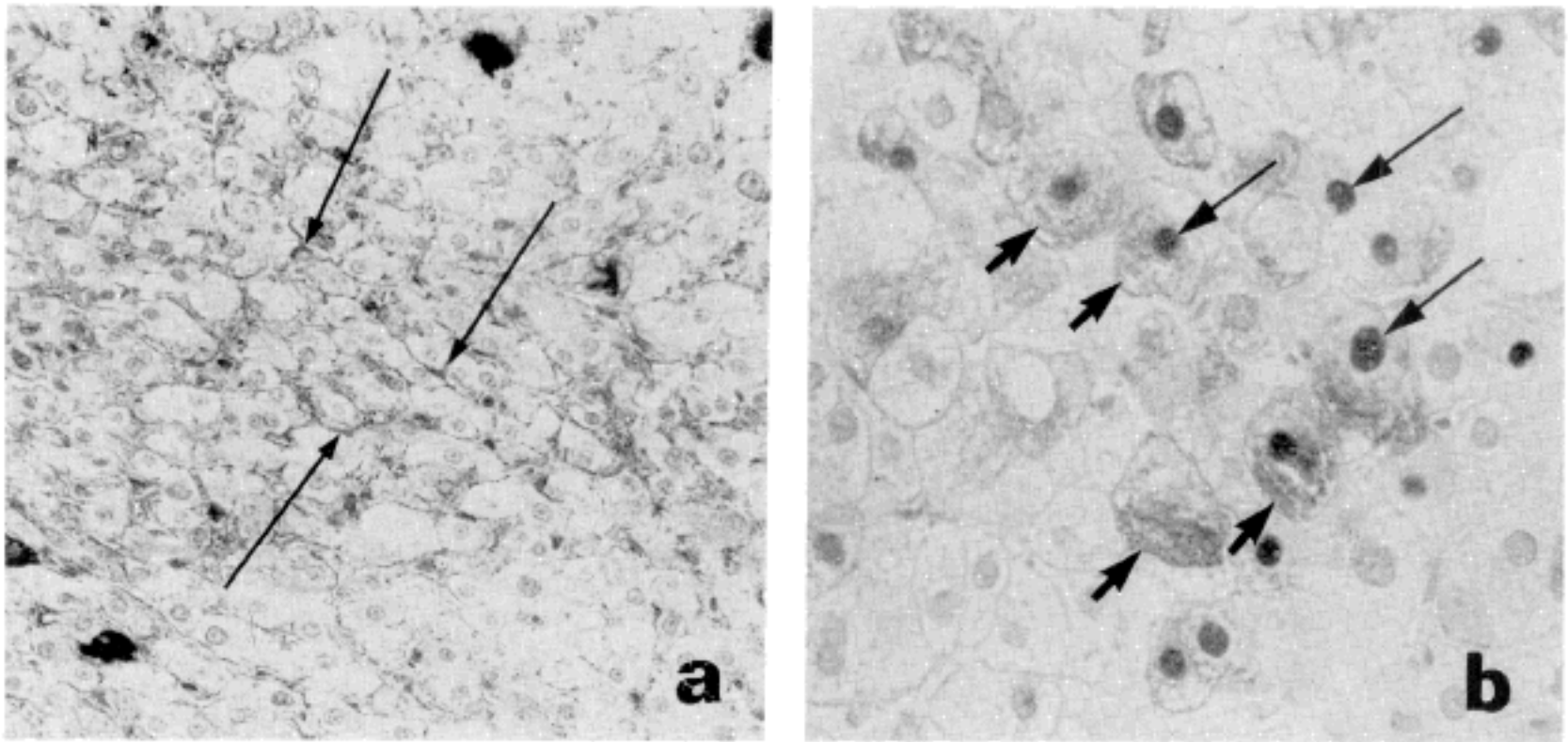
조직내 HBsAg은 혈청 HBeAg 양성인 18예 중 17예에서 관찰되었고 그중 11예(61.1%)가 mHBsAg형이었던 반면 혈청 anti-HBe양성이면서 조직내 HBcAg 양성이었던 14예와 조직내 HBcAg이 음성이었던 19예 중에는 mHBsAg형인 것이 각 1예씩 뿐이었다.

한편 혈청 HBeAg 양성인 18예는 모두 Gudat등의 제 II 형(HBcAg predominance형)에 해당하였고 혈청 anti-HBe 양성이면서 조직내 HBcAg이 없었던 19예 중 17예(89.5%)는 Gudat등의 제 III 형(HBcAg free-HBsAg형)이었으며, 혈청 anti-HBe양성이면서 조직내 HBcAg이 nHBcAg이었던 14예 중 13예(92.2%)도 Gudat등의 제 II 형이었다.

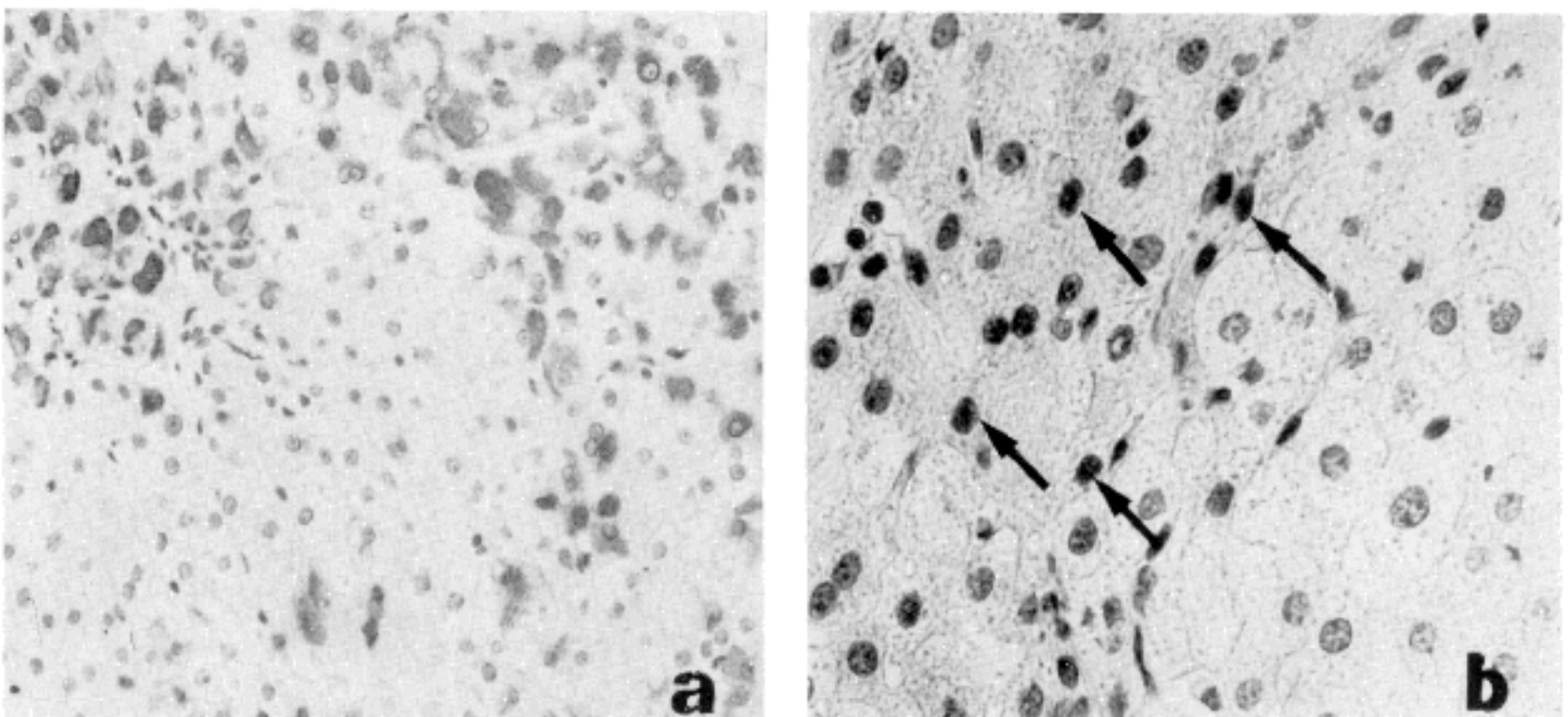
그러므로 비활성의 HBsAg 보유자는 다음과 같은 3가지 형태로 분류할 수 있었다(Fig. 1~3). A형 : 혈청 HBeAg 양성이면서 Gudat등의 제 II 형(대부분의 경우 cHBcAg, mHBsAg임), B형 : 혈청 anti-HBe양성이면서 Gudat등의 제 II 형(거의 모든 예에서 nHBcAg, cHBsAg임), C형 : 혈청 anti-HBe양성이면서 Gudat등의 제 III 형(전 예에서 HBcAg음성, cHBsAg임) (Table 4).

### 고 찰

인체가 HBV에 감염되면 체액성 면역과 세포 매개성 면역반응이 유발 된다. 체액성 면역 즉 항체는 혈액으로부터 HBV를 제거 할 뿐 아니라 감염된 간세포들에 부착하며, 세포 매개성 면역은 감염된 간 세포 또는 항체



**Fig. 1.** Tissue HBsAg and HBcAg expression of the inactive HBV carrier, Pattern 1. (a) predominant membranous staining of HBsAg (arrows) and (b) cytoplasmic (short arrows) as well as nuclear (long arrows) staining of HBcAg are seen. PAP stain,  $\times 200$ (a) &  $\times 400$ (b).



**Fig. 2.** Tissue HBsAg and HBcAg expression of the inactive HBV carrier, Pattern 2. (a) only cytoplasmic HBsAg and (b) only nuclear HBcAg (arrows) are demonstrated. PAP stain,  $\times 200$ (a) &  $\times 400$ (b).

**Table 4.** Expression pattern of serum HBeAg/anti -HBe, tissue HBcAg and tissue HBsAg in inactive HBsAg carriers

Pattern	Serum HBeAg/anti -HBe	Tissue HBcAg	Tissue HBsAg	Proposed HBV replication
A	HBeAg +	cHBcAg	mHBsAg	High
B	anti -HBe +	nHBcAg	cHBsAg	Low
C	anti -HBe +	Core free	cHBsAg	Absent

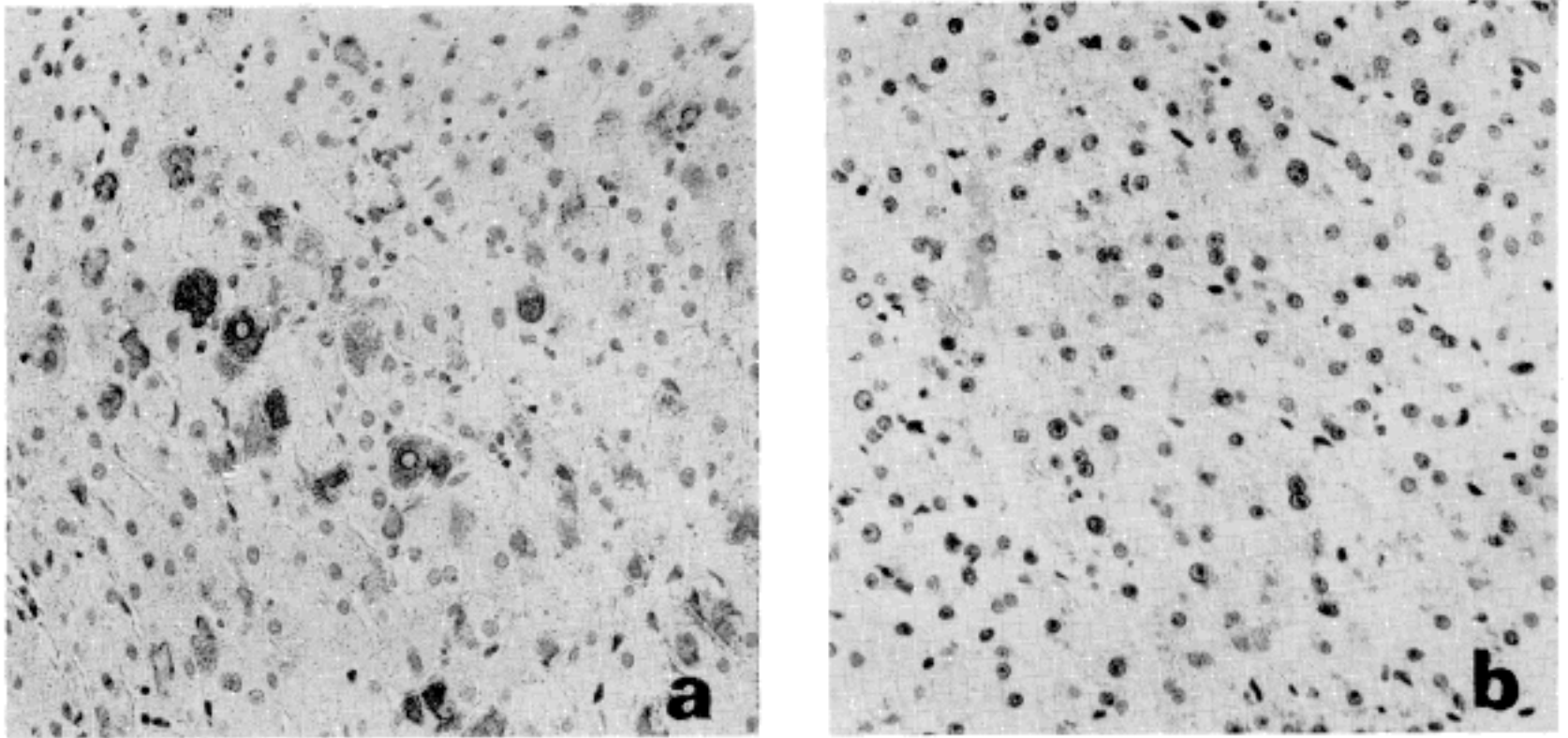


Fig. 3. Tissue HBsAg and HBcAg expression of the inactive serum HBsAg carrier, Pattern 3. (a) cytoplasmic HBsAg but (b) no HBcAg is characteristic. PAP stain,  $\times 200$ .

가 부착된 간 세포들 파괴 한다<sup>12)</sup>. 그러나 세포 매개성 면역 반응에 있어서 림프구 세포 독성의 직접적인 표적이 무엇인지는 아직 분명하지 않다. HBsAg을 함유한 세포에 대하여는 림프구 세포 독성이 일어나지 않고<sup>13~15)</sup> HBcAg으로 감염된 T-림프구가 간세포들 파괴하는 것으로 보아<sup>16)</sup> HBcAg이 그 표적일 것으로 생각된다. 그러나 비활성의 HBsAg 보유자만을 대상으로 한 본 연구에서도 혈청 HBeAg 양성인 모든 예에서 조직내 HBcAg이 발현되었고 특히 그중 94.4%에서는 cHBcAg도 발현하고 61.1%에서는 조직내 HBsAg도 mHBsAg으로 발현하였다. 그러므로 감염 활성 여부는 cHBcAg이나 mHBsAg의 존재여부와 숙주의 면역 상태에 따라 좌우되는 것 같다<sup>17,18)</sup>.

HBcAg은 처음 간 세포의 리보솜에서 비입자형으로 생성된 다음 핵으로 이동되어 입자형으로 변형되고 다시 세포질로 유리되어 조면 소포체에서 HBsAg과 함께 Dane 입자를 형성하기 때문에<sup>19)</sup> HBcAg이 세포질에서도 발현되는 것은 당연한 현상이다<sup>20)</sup>. 그러나 본 연구에서 nHBcAg이 없이 cHBcAg만 발현된 예가 하나도 없었던 것으로 보아 cHBcAg은 핵에서 입자형으로 변형된 후의 HBcAg일 것으로 생각된다. 또 HBcAg이 HBeAg과 같은 유전자 부호를 갖는다는 주장<sup>7~9)</sup>과 HBeAg 양성인 18예중 17예가 cHBcAg을 보이고

anti-HBe 양성인 33예중 32예가 cHBcAg 음성이었던 본 연구의 결과는 cHBcAg과 혈청 HBeAg의 밀접한 관계를 시사하는 소견이라 사료된다.

숙주의 면역 상태를 고려하여 세포내 HBsAg과 HBcAg의 발현 양식을 분석한 연구들은 많다<sup>21,22)</sup>. Gudat등<sup>11)</sup>은 HBV에 의한 급 만성 간염에서 조직내 HBsAg과 HBcAg의 발현 유형을 4가지로 분류하였다. 이에 의하면 제 I 형은 간 세포에 HBsAg과 HBcAg 발현이 없는 것으로 급성 간염(AVH)에서 볼수 있고, 조직내에 HBsAg/HBcAg이 출현하는 제 II 형-IV 형은 만성임을 의미한다<sup>23)</sup>. 제 IV 형은 만성 활동성 간염의 특징적인 유형인 반면 CPH/NPD는 제 II 형 또는 III 형으로서 본 연구 결과는 이와 일치 하였다. 제 I 형이었던 2 예와 IV 형이었던 1 예는 각각 회복기의 AVH 및 CAH의 비활성기였을 가능성을 배제할 수 없으며, 이러한 관점에서 볼때 김 등<sup>24)</sup>의 연구에서 CPH/NPD의 22.2%가 제 I 형, 16.7%가 제 IV 형이었던 것도 재고의 여지가 있다고 생각된다. 본 연구에서 제 II 형 중 혈청 HBeAg이 양성인 경우 조직내 HBcAg 및 HBsAg이 대개 cHBsAg 및 mHBsAg으로 발현되는 것은 Gudat등<sup>11)</sup>의 견해와 일치하는 소견으로서 이는 HBV의 활발한 증식을 뜻하며, 숙주의 면역기전이 감퇴 되었을 때 제 II 형으로 발현되는 것도 이 때문이라 하겠다. HBeAg이 음

성이었던 33예 중 19예는 조직내 HBcAg 발현이 없어서 HBV 증식이 없는 Gudat 등의 제III형에 해당하며, 이때에는 조직내 HBsAg이 cHBsAg으로 발현됨을 알 수 있다. HBeAg 음성이면서 조직내에 HBcAg이 발현되었던 14예에서는 cHBcAg으로 나타난 예가 거의 없어서 HBV의 증식이 있으나 그 정도가 미약할 것으로 추측하였다(Table 4).

저자들이 비활성 HBsAg 보유자들을 대상으로 제시한 A형 부터 C형 까지의 유형은 Gudat 등의 분류를 기초로 한 조직내 HBsAg 및 HBcAg의 발현 양상과 혈청 내 HBeAg/anti-HBe 상태를 함께 고려한 것으로서, A형과 B형은 다소간의 HBV 증식이 있는 것이기 때문에 진정한 비활성 HBV 보유자 이지만 C형은 HBV 보유자가 아닌 HBsAg 보유자 라고 사료되며 HBcAg 없이도 HBsAg이 생성 될 수 있음<sup>25)</sup>을 확인할 수 있었다. 또한 B형에서와 같이 HBcAg 존재하에서도 혈청 HBeAg 음성이 예가 적지 않은 것을 보면 조직내 HBcAg은 혈청 HBeAg을 훨씬 능가하는 HBV 증식의 표지자 로써 HBV DNA와 대등한 의의를 갖는다고 생각된다.

본 연구 결과 HBcAg/HBsAg의 발현양상은 병리학 적 진단(CPH 또는 NPD)에 따른 특별한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 단순한 조직학적 진단은 별 의미가 없고 HBV 증식 여부를 고려한 진단이 바람직 하다고 하겠다. 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태와 조직내 간염 활성을 근거로 할 때 HBV 증식이 활발한 경우 HBeAg 양성 이면서 약간의 간염 활성을 보이고 HBV 증식이 없을 때에는 anti-HBe양성이면서 간염 활성이 전혀 없다는 Chu 등<sup>26)</sup>의 견해는 본 연구의 A형 및 C형과 같은 소견 이라 사료된다. 그러나 조직내 cHBcAg이 곧 간염 활성을 나타내는 것<sup>10)</sup>이 아니라는 점을 명심해야 할 것 같다. 조직내 HBcAg이 없는 만성 HBsAg 보유자는 HBV genome이 간 세포로부터 완전히 제거되거나 간 세포 핵에 삽입된 결과 일 수 있으나 본 연구의 C형에서와 같이 HBcAg이 없으면서도 HBsAg이 계속 생성 되는 것으로 보아 후자의 가능성이 더 많다고 생각된다.

### 결 론

간염 활성이 없거나 거의 없는 비활성의 혈청 HBsAg 보유자 51예를 대상으로 병리학 적 진단 (CPH 24예,

NPD 27예), 혈청 HBeAg/anti-HBe 상태, HBcAg 및 HBsAg의 면역 조직 화학적 발현양상을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

혈청 HBeAg/anti-HBe, 조직내 HBcAg 및 HBsAg의 발현 양상에 따라 비활성의 혈청 HBsAg 보유자들

3가지 유형으로 나눌 수 있었다. A형(18예) : HBeAg+, cHBcAg+(94.4%), mHBsAg+(61.1%), B형(14예) : anti-HBe+, nHBcAg+, cHBsAg+, C형(19예) : anti-HBe+, HBcAg-, cHBsAg+(89.5%). A형은 HBV의 활발한 증식, B형은 미약한 증식, C형은 HBV 증식이 없는 혈청 HBsAg 보유자로 사료 되었다. HBV 증식 없이 간세포에서 HBsAg이 생성 되는 것은 HBV genome의 간 세포 핵 내 삽입을 의미한다고 생각되며, CPH에 비하여 NPD의 경우에 조직내 HBcAg 음성인 예가 많았다.

혈청 HBeAg 양성인 18예 중 17예 (94.4%)에서 cHBcAg이 양성인 반면 anti-HBe 양성인 33예 중에는 32예가 cHBcAg 음성이었던 것은 cHBcAg이 곧 혈청 HBeAg일 가능성을 시사하며, 또한 비활성의 혈청 HBsAg 보유자에서도 cHBcAg 또는 mHBsAg이 발현하는 것으로 보아 간염 활성은 HBcAg이나 HBsAg의 발현 양상 자체 보다 숙주의 면역 상태에 따라 좌우 되는 것으로 생각되었다.

### 참 고 문 헌

- 1) Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, Ruol A: Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 79:195-199, 1980
- 2) Hoofnagle JD, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type-B hepatitis. *Ann Intern Med* 94:744-748, 1981
- 3) Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS: Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 84:216-219, 1983
- 4) Freiman J, Eckstein R, McCaughan G, Parsons C, Davies JS, Diegutis P, Burnett L, Gallagher N:

- Significance of serum and hepatic markers of hepatitis B viral infection in HBsAg-Positive and HBsAg-negative chronic active hepatitis. Hepatology 5:50-53, 1985*
- 5) 김경희, 김형중, 전재윤, 강진경, 최홍재, 정우희 : B형 만성간질환에 있어서 viral replication marker와 병리조직학적 소견과의 비교관찰. 대한내과학회잡지 6:761-769, 1985
  - 6) Imai M, Tachibana FC, Moritsugu Y, Miyakawa Y, Mayumi M: Hepatitis B antigen-associated deoxyribonucleic acid polymerase and e-antigen/anti e system. Infect Immunol 14:631-635, 1976
  - 7) Takahashi K, Machida A, Funatsu G, Nomura M, Usuda S, Aoyaki S, Tachi-bana K, Miyamoto H, Imai M, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M: Immuno-chemical structure of hepatitis B e antigen in the serum. J Immunol 130:2903-2907, 1983
  - 8) Mackay P, Lees J, Murray K: The conversion of hepatitis B core antigen synthesized in E. coli into e antigen. J Med Virol 8:237-243, 1981
  - 9) Slusarczyk J, Hess G, Meyer KH: Association of hepatitis Be antigen (HBeAg) with the core of the hepatitis B virus (HBcAg). Liver 5:48-54, 1985
  - 10) 이해경, 김상호 : 만성 B형 간염에서 간세포내 HBcAg에 대한 면역조직화학적 연구. 대한병리학회지 23:287-291, 1989
  - 11) Gudat F, Bianchi L, Sonnabend W, Thiel G, Aeni-shaenslin W, Stalder GA: Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B. Lab Invest 32:1-9, 1975
  - 12) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: Pathologic basis of disease. 3rd ed, WB Saunders Co, 1984, 903-904
  - 13) Vento S, Hegarty JE, Alberti A, O'Brien CJ, Alexander GJH, Eddleston ALWF, Williams R: T lymphocyte sensitization to HBcAg and T cell-mediated unresponsiveness to HBsAg in hepatitis B virus-related chronic liver disease. Hepatology 5:192-197, 1985
  - 14) Mondelli M, Vergani GM, Alberti A, Vergani D, Portmann B, Eddleston ALWF, Williams R: Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. J Immunol 129:2773-2778, 1982
  - 15) Naumov NV, Mondlli M, Alexander GJH, Tedder RS, Eddleston ALWF, Williams R: Relationship between expression of hepatitis B virus antigen in isolated hepatocytes and autologous lymphocyte cytotoxicity in patients with chronic B virus infection. Hepatology 4:63-68, 1984
  - 16) Mondelli M, Manns M, Ferrari G: Does the immune response play a role in the pathogenesis of chronic liver disease? Arch Pathol Lab Med 112:489-497, 1988
  - 17) Blumberg BS, Sutnick AI, London WT: . Australia antigen as a hepatitis virus variation in host response. Am J Med 48:1-8, 1970
  - 18) Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S: Cellular immunity and hepatitis-associated australia antigen liver disease. Lancet 1:723-726, 1972
  - 19) MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ: Pathology of the liver. 2nd ed, Churchill Livingstone, 1987, 314-317
  - 20) Sansonno DE, Fiore G, Bufano G, Manghisi OG: Cytoplasmic localization of hepatitis B core antigen in hepatitis B virus infected liver. J Immunol Methods 109:245-252, 1988
  - 21) Ray MB, Desmet VJ, Fevery J, De Groote J, Bradburne AF, Desmyter J: Distribution pattern of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the liver of hepatitis patients. J Clin Pathol 29:94-100, 1976
  - 22) Gerber MA, Thung SN: Biology of disease molecular and cellular pathology of hepatitis B. Lab Invest 52:572-590, 1985
  - 23) Gerber MA, Thung SN: The diagnostic value of immunohistochemical demonstration of hepatitis viral antigens in the liver. Hum Pathol 18:771-774, 1987
  - 24) 김상표, 김찬환, 이상숙, 정재홍 : 간조직내 B형 간염 표지자의 검색. 대한병리학회지 22:404-414, 1988
  - 25) Omata M, Afroudakis A, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL: Comparison of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) and serum anticore with tissue HBsAg and hepatitis B core antigen (HBcAg). Gastroenterology 75:1003-1009, 1978
  - 26) Chu CM, Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ: Correlation of age with the status of hepatitis B virus replication and histological changes in chronic type B hepatitis. Liver 5:117-122, 1985

— Abstract —

**Expression pattern of Hepatitis B Viral  
Core Antigen (HBcAg) and Surface  
Antigen (HBsAg) in Liver of  
the Inactive HBsAg Carriers**

Hee Jeong Ahn, M.D., Kyoung Ho Kim, M.D.  
Young Nyun Park, M.D., Hogueun Kim, M.D.  
and Chanil Park, M.D.

*Department of Pathology, Yonsei University  
College of Medicine*

To understand better the complex natural course of HBV infection, the expression patterns of HBcAg and HBsAg in the liver of 51 inactive serum HBsAg carriers (24 CPH and 27 NPD) were studied by immunohistochemical methods. The inactive serum HBsAg carriers

were divided into 3 groups by the following expression patterns of serum HBeAg/anti-HBe status and tissue HBcAg and HBsAg. Pattern A (18 cases): HBeAg+, cHBcAg+(94.4%), mHBsAg+(61.1%), Pattern B (14 cases) : anti-HBe+, nHBcAg+, cHBsAg+, Pattern C (19 cases): anti-HBe+, HBcAg-, cHBsAg+(89.5%). There were no significant differences between CPH and NPD, although the core free pattern was more common in the latter. The cHBcAg was expressed in 17 of 18 (94.4%) HBeAg seropositive cases but only one of 33 cases with serum anti-HBe, suggesting that the cHBcAg is intimately related to HBeAg. Since the inactive HBsAg carriers also expressed cHBcAg and/or mHBsAg, the necro-inflammatory activity of HBV infected liver is assumed to depend on the host immune response rather than their presence alone.

---

**Key Words:** Hepatitis B virus, HBcAg, HBsAg,  
Chronic persistent hepatitis, HBsAg carrier