

간경변증의 조직학적 활성도에 따른 간세포내 HBcAg 및 HBsAg의 발현율 및 발현양상

연세대학교 의과대학 병리학교실

진 윤 미 · 박 찬 일

The Expression Rate and Pattern of HBcAg and HBsAg in the Hepatocytes According to the Histologic Activity of Cirrhosis

Yoon Mi Jeon, M.D. and Chanil Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Since the discovery of hepatitis B virus as one of the causes of hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, many hepatitis B viral markers that appear in infected individuals have been discovered and many efforts to understand the relationship between the emergence of viral markers and the progression of hepatitis have been performed. Gudat (1975) compared the expression of HBcAg and HBsAg in various conditions and stages of hepatitis but the pattern of expression of viral markers and its significance have not been understood. Recently it was found by microcytotoxicity assay that HBcAg might be the target of T lymphocytes. This study attempted to identify any correlation of the tissue expression rate and pattern of HBcAg and HBsAg with the histologic activity of 46 cases of liver cirrhosis using immunohistochemical staining. The expression rate and pattern of HBcAg and HBsAg in relation to the nodular size and positivity of serum HBeAg were also compared.

The results were as follows;

- 1) The expression rate of HBcAg in the liver was 41.3%(19/46), and that of HBsAg was 67.4%(31/46).
- 2) The histologic activity of liver cirrhosis appeared to be correlated with the expression of HBcAg, especially cytoplasmic HBcAg.
- 3) The positivity of serum HBeAg was significantly higher in active liver cirrhosis.
- 4) There was no relationship between the tissue expression of HBsAg and the histologic activity of liver cirrhosis. Likewise no relationship existed between the nodular size and expression rate and pattern of HBcAg and HBsAg.

This study suggests that the tissue HBcAg, especially the cytoplasmic HBcAg is the most likely factor determining the histologic activity of liver cirrhosis, and that the cytoplasmic HBcAg may be the ultimate cause and target of most host immune response. (Korean J Pathol 1995; 29: 669~677)

Key Words: Liver cirrhosis, Histologic activity, HBcAg, HBsAg, HBeAg

접 수: 1994년 12월 22일, 게재승인: 1995년 5월 27일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 진윤미

서 론

간경변증은 만성간질환의 말기 병변으로 지속적으로 반복적인 비탄성 간손상과 그 결과로 섬유화와 간세포의 재생결절이 형성되는 질환으로 그 원인은 매우 다양하며 우리나라에서는 B형 간염바이러스에 의한 피사후성 간경변증이 70% 이상을 차지하고 있다¹. B형 간염바이러스의 구조 및 인체에 감염되었을 때 검출되는 각종 B형 간염바이러스 표지자들이 점차로 규명됨에 따라 질병의 진행과정에 따른 표지자의 발현양상 및 면역학적 성상에 대해 많은 연구가 이루어져 왔다. Ray등²은 HBsAg과 HBcAg의 발현 여부가 간염의 조직학적 활성도와 연관이 있다고 보고하면서 체내 면역반응에 의해 간조직내 HBsAg이 재배치 될 것이라는 가설을 제시하였다. 그 이후 HBcAg이 pronase E에 의해 HBcAg으로 전환될 수 있고³ HBeAg과 동일한 유전자 부호를 가지고 있는 것이 밝혀짐에 따라⁴ B형 간염바이러스의 증식과 연관이 있을 것이라고 추정되었다. 뿐만 아니라 최근 시험관내 microcytotoxicity assay를 통한 실험에서 HBcAg이 T 림프구의 표적이 되는 점으로 보아⁵ 조직내 HBcAg이 간염 및 간경변증의 조직학적 활성도에 결정적인 영향을 미칠 것으로 여겨지고 있다. 이와같이 HBcAg이 조직내의 피사-염증 활성도와 연관이 있다는 보고가 있는 반면⁶ HBcAg, HBV DNA와 조직내의 피사-염증 활성도는 연관이 없다는 보고도

있어⁷ 이에 관한 견해가 서로 일치되지 않고 있다. 그러므로 본 연구에서는 간의 피사-염증 활성도에 따른 간세포내 HBcAg과 HBsAg의 발현을 및 발현양상을 조사하고 활성도와 가장 관계있는 B형 간염바이러스의 조직내 표지자를 알아봄으로써 인체내에서의 면역학적 기전 및 임상적 진행양상과의 관계를 알아보려고 한다.

재료 및 방법

1. 재 료

연세대학교 의과대학 병리학교실에서 1988년부터 1992년까지 진단된 간경변증중 파라핀 블록 보존이 양호하고 조직의 양이 충분한 46예를 대상으로 하였으며 이중 7예는 간암과 동반되어 있었다.

2. 임상기록 검토

환자들의 진단시 연령 및 성별을 조사하였고 혈청내의 HBcAg, anti-HBe의 유무 및 AST, ALT 수치를 검토하였다.

3. 병리조직학적 검색

병리조직학적 검색은 10% 중성 포르말린에 12시간 이상 고정후 일련의 과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 보관된 생검조직을 이용하였다. 블록을 5 um 두께로 연속절편하여 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다. 광학현미경적 검색을 하여 질병의 활성도에 따

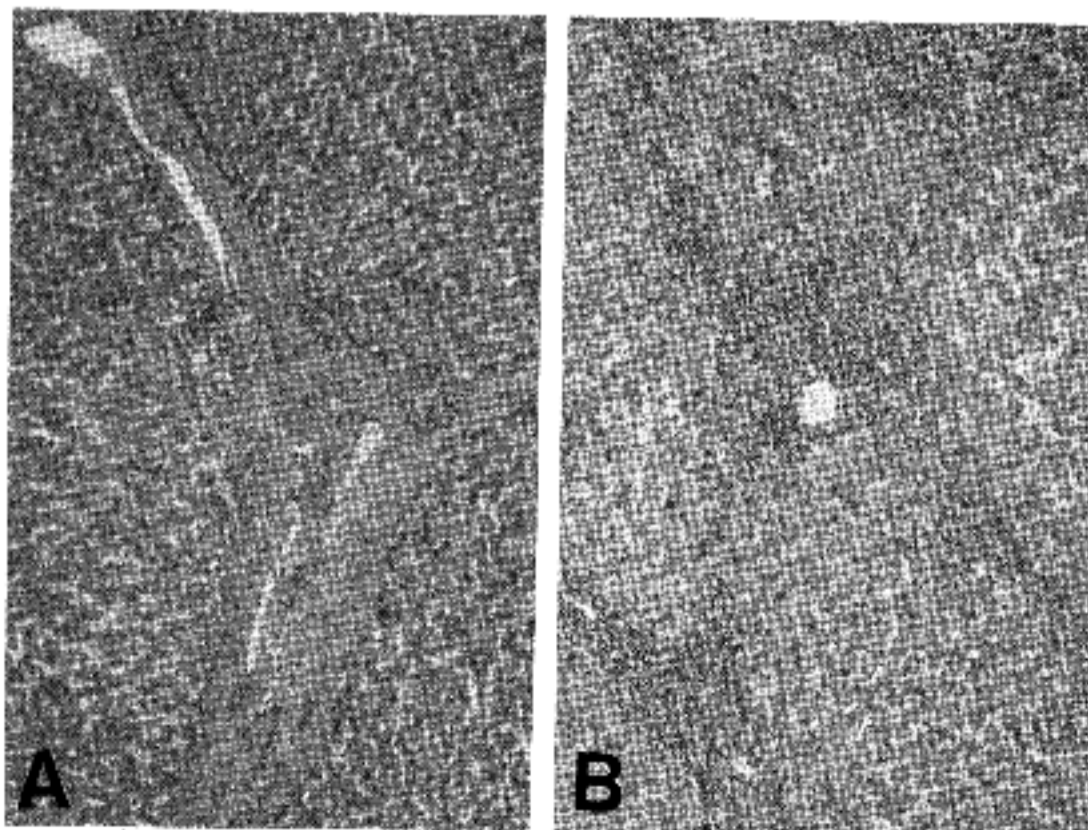


Fig. 1. (A) Inactive liver cirrhosis (grade I) showing little necroinflammatory activity. (B) Active liver cirrhosis (grade III) showing marked necroinflammatory activity and piecemeal necrosis.

라 간 실질에 피사-염증반응이 없거나 경미하며 결절과 섬유격막의 경계가 뚜렷하고 섬유격막이 세포성분이 적은 아교원 섬유조직으로 구성된 경우를 grade I으로, 간 실질 특히 결절의 가장자리에 피사-염증반응이 심하여 결절과 섬유격막의 경계가 불규칙하고 조각피사가 있는 것을 grade III로, 피사-염증반응이 국소적이며 미약하고 섬유격막의 경계가 비교적 뚜렷한 경우를 grade II로 분류하였다(Fig. 1). 결절의 크기에 따른 분류는 직경 3mm를 기준으로 하여 소결절, 대결절과 혼합형으로 분류하였다¹.

4. 면역조직화학적 염색

각 예의 블록을 5 μm 두께로 연속절편하여 xylene에서 파라핀을 제거하고 알코올에서 단계적으로 함수한 후 labeled streptavidin-biotin⁸의 방법을 이용한 LSAB kit (DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 이용하였다. 일차 항체로는 항HBcAg, 항HBsAg(DAKO, Carpinteria, CA, USA)을 이용하였고, AEC(Aminocethyl Carbazole)로 발색하였다. 대조염색으로는 Meyer's

hematoxylin을 시행하였다. Grade I, II, III에 대한 HBcAg 및 HBsAg의 양성률과 염색양상, 염색되는 부위를 조사하였고, 염색양상은 산발형과 군집형으로 나누어 관찰하였다(Fig. 2). 염색부위는 HBcAg의 경우는 핵형과 세포질형으로, HBsAg의 경우는 세포질형과 막형으로 구분하였다.

5. 통계학적 검색

각 군에 대한 비교는 X² test를 이용하여 활성도, 결절크기에 따라 통계학적 분석을 시행하였다.

결 과

1. 임상적 소견

검사대상 46예를 조직학적 활성도에 따라 분류하면 grade I이 11예, grade II가 17예, grade III가 18예였고, 소결절이 6예, 대결절이 36예, 혼합형이 4예였다. 진단시의 연령은 grade I이 평균 40세, grade II가 50세, grade III가 45세였으며 AST/ALT수치는 grade I

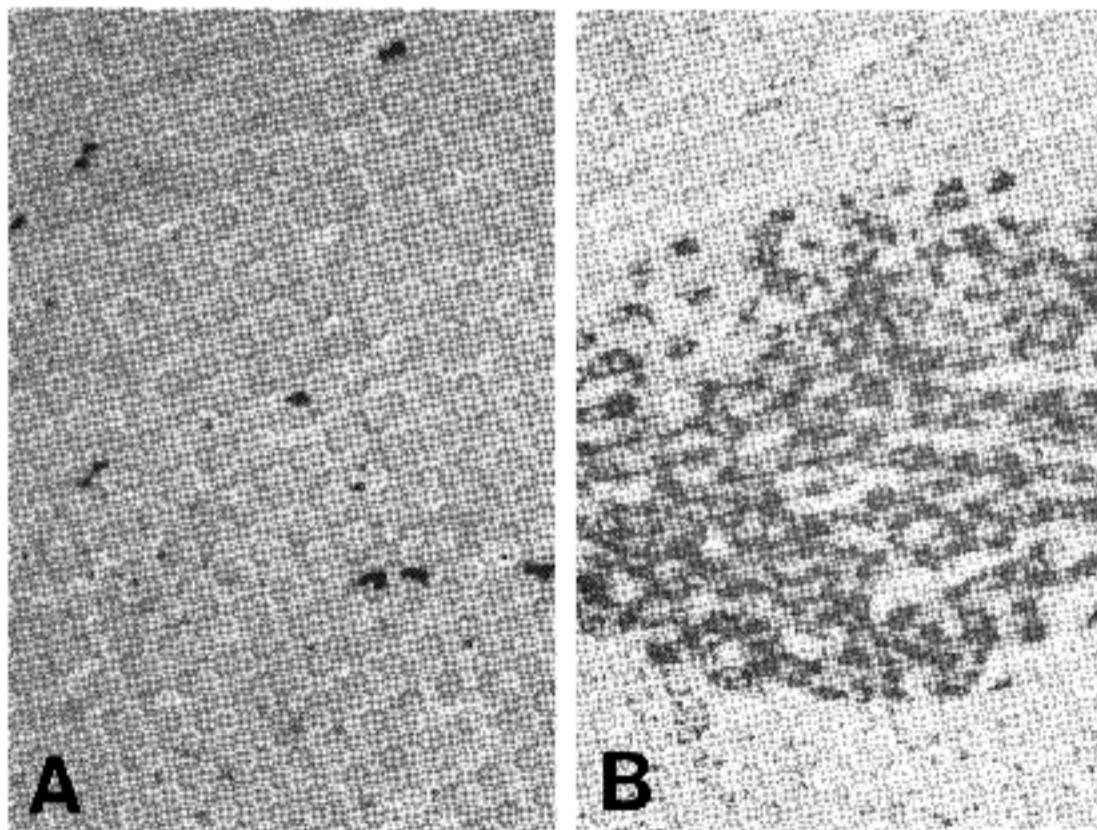


Fig. 2. (A) Scattered expression pattern of HBsAg. (B) Grouped expression pattern of HBsAg.

Table 1. Serum AST and ALT levels according to the histologic activity

Activity	No. of cases	Age	Male/Female	AST(IU/L)	ALT(IU/L)
Grade I	11	40 ± 13.3	9/2	30.0 ± 23	37.8 ± 32
Grade II	17	50 ± 10.4	11/6	51.4 ± 30	63.0 ± 50
Grade III	18	45 ± 9.7	13/5	57.2 ± 25	67.7 ± 27

이 30.0/37.8, grade II가 51.4/63.0, grade III가 57.2/67.7로 조직학적 활성도가 높을수록 AST/ALT수치가 증가하는 양상을 보였다(Table 1).

2. HBeAg과 anti-HBe 양성에 따른 조직학적 활성도

검사된 혈청내 HBeAg 양성인 7예 중 grade I은 0, grade II는 3예, grade III은 4예로 통계학적으로 의의 있는 증가를 보여 HBeAg의 양성빈도가 높을수록 조직학적 활성도가 높았다(p<0.05). Anti-HBe 양성인 11예 중 grade I은 4예, grade II는 4예, grade III는 3예로 grade에 따라 통계학적으로 의의 있는 차이는 없었다(Table 2).

3. 조직학적 활성도에 따른 HBcAg 및 HBsAg의 발현율 및 발현양상

HBcAg에 양성으로 염색된 예는 grade I에서 1예, grade II에서 6예, grade III에서 12예로 46예 중 19예 (41.3%)에서 양성으로 염색되어 조직학적 활성도가 높을수록 양성으로 염색되는 경우가 통계학적으로 의의 있는 증가를 보였다(p<0.05). Grade I에서 염색된

Table 2. Serum HBeAg and anti-HBe according to the histologic activity

	Grade			No of cases
	I	II	III	
HBeAg(+)*	0(0%)	3(17%)	4(22%)	7
Anti-HBe(+)	4(22%)	4(22%)	3(17%)	11
Total No.	4	7	7	18

*p<0.05

1예는 핵에 균일하게 염색되었으며(Fig. 3) grade II에서 염색된 6예중 3예가 핵에, 3예가 세포질에 주로 염색되었고 grade III에서 염색된 12예 중 2예가 핵에, 10예가 세포질에 주로 염색되어 조직학적 활성도가 높을수록 핵보다는 세포질에 염색되는 예가 현저히 많았다(Fig. 3). 발현양상을 보면 grade II에서는 산발형으로 염색된 예가 1예, 군집형이 3예였고, grade III에서는 산발형이 7예, 군집형이 4예로 조직학적 활성도에 따른 발현양상의 차이는 없었다(Table 3).

HBsAg에 양성으로 염색된 예는 grade I이 6예로, 이중 5예가 세포질에 1예가 세포막에 주로 염색되었고(Fig. 4) 4예가 산발형으로 2예가 군집형으로 염색되었다. Grade II에서는 11예가 양성이었으며 이중 8예가 세포질에 3예가 세포막에 염색되었고 7예가 산발형으로 4예가 군집형으로 염색되었다. Grade III에서는 모두 14예가 양성이었고 이중 11예가 세포질에 3예가 세포막에 염색되었고 4예가 산발형으로 10예가 군집형으로 염색되어 grade에 따라 통계학적으로 의의 있는 차이는 없었다(Table 4).

4. 결절의 크기에 따른 HBcAg 및 HBsAg의 발현율 및 발현양상

HBcAg은 소결절에서 1예가 세포질에 군집형으로 염색되었다. 대결절의 경우는 15예에서 HBcAg이 양성이었으며 이중 6예가 핵내, 9예가 세포질에 주로 염색되었고 6예에서 산발형으로, 5예에서 군집형으로 염색되었다. 혼합형의 경우는 3예에서 양성으로 염색되었으며 3예 모두 세포질에 주로 염색되었고 산발형으로 분포하였다(Table 5).

HBsAg의 경우는 소결절에서 6예가 양성으로 염색되었으며 이중 5예가 세포질에, 1예가 세포막에 주로 염색되었고 1예가 산발형으로, 5예가 군집형으로 염색되었다. 대결절의 경우는 22예가 양성으로 염색

Table 3. Expression rate and pattern of HBcAg according to the histologic activity

Activity(No. of cases)	HBcAg*(nuclear/cytoplasmic)		Expression pattern	
			Scattered	Grouped
Grade I(n=11)	1	(1/ 0)	0	0
Grade II(n=17)	6	(3/ 3)	1	3
Grade III(n=18)	12	(2/10)	7	4

*p<0.05

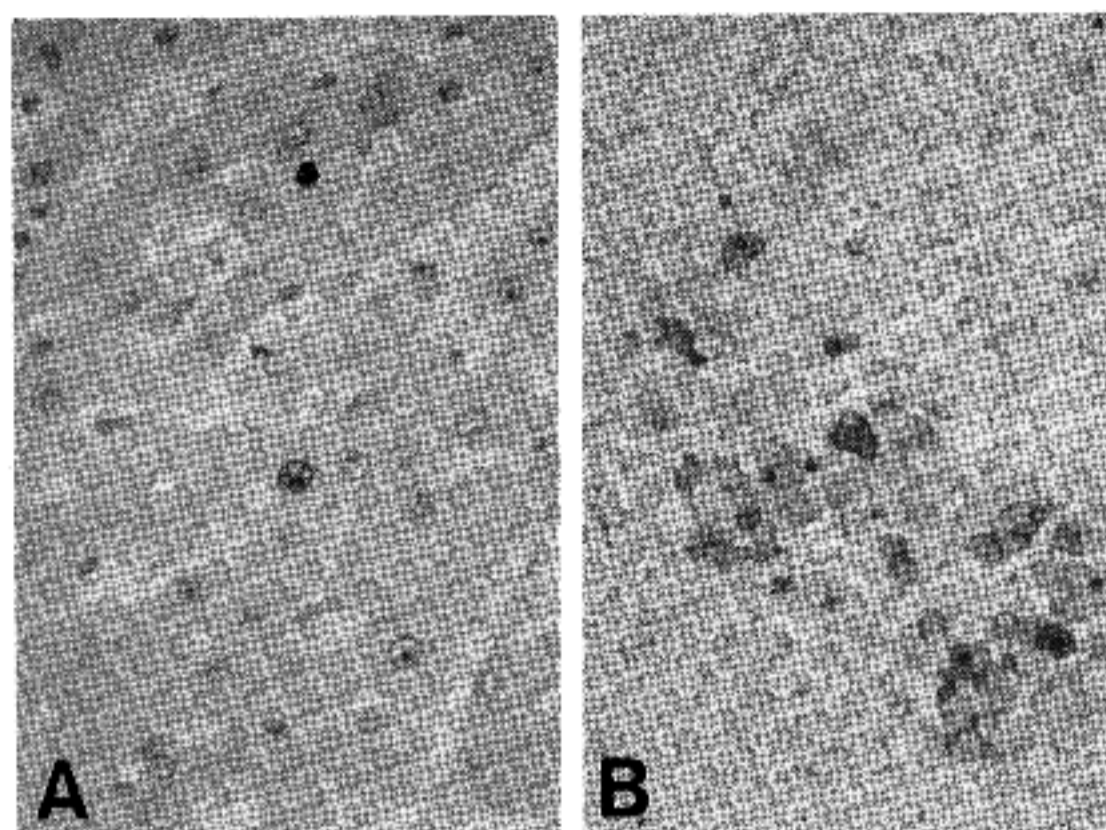


Fig. 3. Immunohistochemical staining for HBcAg in grade I and III. (A) A few nuclear staining of HBcAg in grade I (B) Cytoplasmic staining of HBcAg in grade III

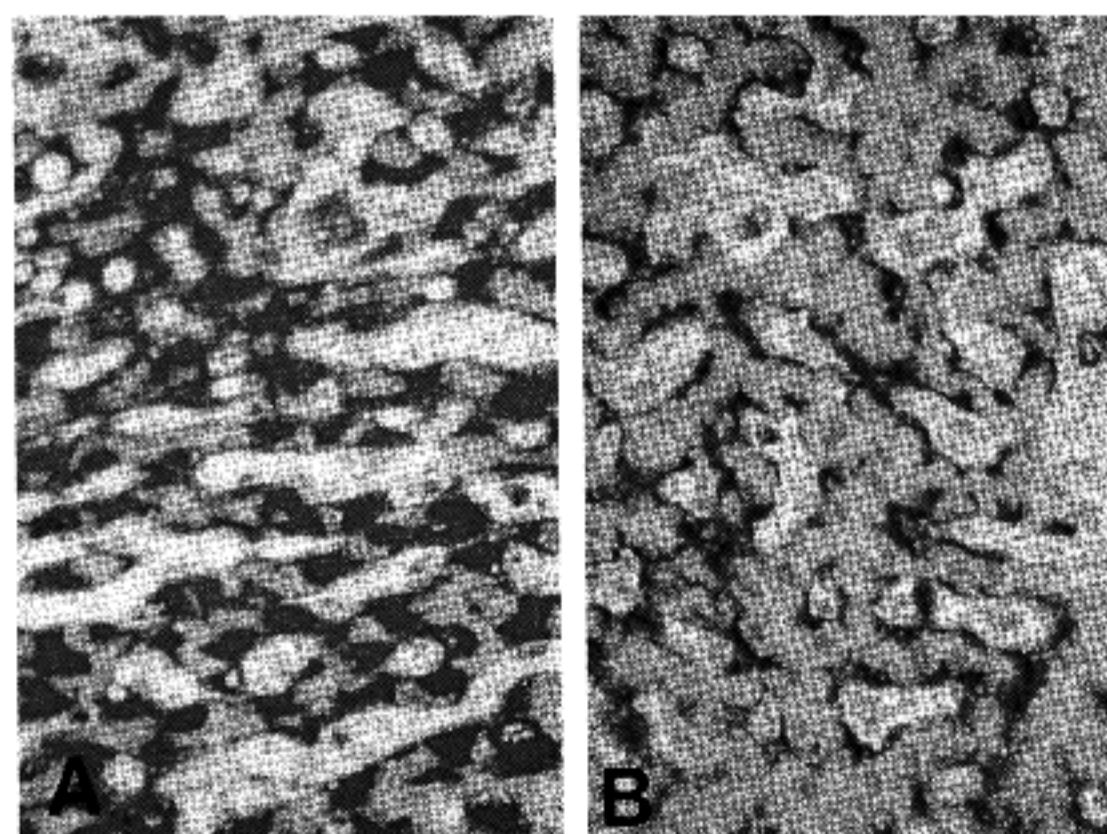


Fig 4. Cytoplasmic(A) and membranous(B) staining of HBsAg.

Table 4. Expression rate and pattern of HBsAg according to the histologic activity

Activity(No. of cases)	HBsAg(cytoplasmic/membranous)	Expression pattern	
		Scattered	Grouped
Grade I (n=11)	6 (5/1)	4	2
Grade II (n=17)	11 (8/3)	7	4
Grade III (n=18)	14 (11/3)	4	10

Table 5. Expression rate and pattern of HBcAg according to the nodular size

Nodular size	HBcAg(nuclear/cytoplasmic)		Expression pattern	
			Scattered	Grouped
Micro(n=6)	1	(0/1)	0	1
Macro(n=36)	15	(6/9)	6	5
Mixed(n=4)	3	(0/3)	3	0

Table 6. Expression rate and pattern of HBsAg according to the nodular size

Nodular size	HBsAg(cytoplasmic/membranous)		Expression pattern	
			Scattered	Grouped
Micro(n= 6)	6	(5/1)	1	5
Macro(n=36)	22	(16/6)	14	8
Mixed(n= 4)	3	(3/0)	0	3

되었으며 이중 16예가 세포질에, 6예가 세포막에 주로 염색되었고 14예가 산발형으로, 8예가 군집형으로 염색되었다. 혼합형에서는 3예가 HBsAg에 염색되었고 3예 모두 세포질에 군집형으로 염색되었다 (Table 6). HBcAg과 HBsAg 모두 결절의 크기에 따라 발현율 및 발현양상의 통계학적인 차이는 없었다.

고 안

간경변증을 일으키는 원인으로는 B형 및 C형 바이러스 감염, 만성 자가면역성 간염, 약물 및 독소에 의한 간염과 같이 만성간염을 유발하는 간질환; 만성 과다 음주, 장관 우회로술, 당뇨병 등의 영양성 간질환; 간내외 담도폐쇄성질환; 원발성 또는 이차성 혈색소증; Byler병과 같은 유전적 담즙정체성 질환; 알파 1-항트립신 결핍증, Wilson병, 갈락토우스혈증 등의 유전적 대사장애성 간질환; 만성 간정맥유출폐쇄에 따른 간질환 등 매우 다양하며, 우리나라에서는 B형 간염바이러스에 의한 대결절성 피사후성 경변증이 70% 이상을 차지하고 있다¹. B형 간염바이러스는 double stranded DNA 바이러스로 그 구조 및 DNA 유전자에 관한 정보가 이미 알려져 있으며 특히 인체내에 감염되었을 때에 발현되는 여러 표지자들이 점차 규명됨에 따라 간염, 간경변증과 간암 등의 질병과 표지자와의 상호관계 및 질병의 진행정도

와 표지자의 발현과의 관계에 대한 연구가 활발히 이루어 졌다^{9,10}. 1975년 Gudat등¹¹은 면역형광 염색법을 이용하여 급성 간염의 경우를 elimination type으로, 만성 지속성 간염 및 보균자를 HBcAg predominance, HBsAg predominance로, 만성 활동성간염을 equivalent type으로 나누어 HBsAg과 HBcAg의 발현양상을 구분지어 B형간염 진행 단계에 따른 면역학적 방어의 중요성을 보고한 바 있다. 그 이후 B형 간염과 각 임상적 단계에 따른 면역학적 방어기전, 조직내의 바이러스 표지자와 임상증상의 연관성 등에 대한 연구가 활발히 이루어졌다. 1976년 Ray등¹²은 HBsAg의 표현이 임상적 단계와 관련이 있으며, HBsAg의 염색양상을 4가지 형태로 나누어 간소염 전반에 걸쳐 세포질에 고르게 형광이 나타나는 경우는 만성 지속성 간염 및 조직학적 활성도가 적은 간경변증에서 나타나고 소수의 간세포에서 세포막을 따라 혹은 세포질의 가장자리에만 형광이 나타난 경우는 만성 활동성 간염 및 조직학적 활성도가 높은 간경변증에서, 국소적으로 세포질을 따라 형광이 나타난 경우는 급성 간염 및 혈청내에서는 HBsAg이 음성이지만 조직내에서는 양성으로 나타난 만성 간염에서 특징적으로 나타난다고 하여 HBsAg의 염색양상이 B형간염의 조직학적 진단에 도움을 주고 HBsAg이 면역반응의 표적이 된다는 가설을 제시하였다¹³. 또한 조직학적으로 조각피사를 보이는 부분에서 HBsAg이 간세포의 세포막을 따라 혹은 세포질

의 가장자리를 따라 형광이 나타나는 경우가 많다는 보고가 있어^{2,14} 위의 가설을 더욱 뒷받침해 주고 있다. 최근에는 *in situ* hybridization 방법에 의해 세포 내 B형 간염바이러스 DNA에 대한 염색이 가능하게 됨으로서¹⁵ 바이러스의 증식에 대한 지표로서 세포 내 B형 간염바이러스 DNA 유무를 이용하게 되었다. 1984년 Burrell등⁷은 HBsAg 양성인 환자와 음성인 환자를 대상으로 B형 간염바이러스 DNA를 *in situ* hybridization 방법을 이용하여 조사하고 다른 표지자, 즉 혈청내 HBeAg, 조직내 HBcAg 및 조직학적 소견과 비교하였다. 그 결과 바이러스의 증식을 나타내는 B형 간염바이러스 DNA는 혈청내의 HBeAg과 조직내의 HBcAg과 연관이 있고 간경변증의 유무 및 면역억제와 비교적 적은 정도로 연관이 있으며 조직학적인 활성 여부 및 조각괴사나 소엽내 염증과 관계가 없다고 보고하였다. 지금까지 바이러스의 증식을 나타내는 표지자로 제시된 것으로는 HBeAg, DNA polymerase 등이 있으며 HBcAg의 존재는 환자에서 HBsAg이 높은 역가로 나타날때, 간세포내에 HBcAg이 면역형광염색에서 양성으로 염색된 경우와 연관이 있다고 한다¹⁶. DNA polymerase와 조직학적 활성도를 비교한 실험에서는 만성 활동성 간염에서는 DNA polymerase가 비교적 낮은 정도로, 만성 지속성 간염에서는 높은 정도로 나타나 간염바이러스의 증식과 조직학적 활성도는 서로 연관이 없음을 시사하였다. 이때 HBcAg은 B형 간염 바이러스 core와 연관된 펩타이드이기 때문에 단지 간접적인 지표로서 DNA polymerase가 HBeAg보다는 더 직접적으로 바이러스의 증식을 나타내는 지표라고 하였다¹⁷. HBcAg은 pronase E에 의해 HBeAg으로 전환될 수 있고³ HBeAg과 동일한 ORF에 존재하며⁴ 바이러스가 활발히 증식하는 경우만 HBcAg이 생성될 수 있고 숙주세포에 융합(integration)되었을 경우는 생성되지 않는다는 사실이 알려져 있어 B형 간염 바이러스의 증식과 연관된 표지자로 생각되었다¹⁸. 그러나 최근 시험관내 microcytotoxicity assay를 이용한 실험에서, B형간염 바이러스에 감염된 환자에서 추출한 T 림프구를 anti-HBc IgG를 함유한 간세포와 배양했을때 T 림프구의 세포독성 효과가 감소하는 것을 증명하였고 anti-HBs IgG를 함유한 간세포와 배양했을때는 아무런 효과가 없음을 관찰하였으며⁵, 또한 indirect T lymphocyte migration inhibition test을 이용한 실험에서 HBsAg과 HBcAg에 대한 세포매개성 면역반응을 조사한 결과 HBsAg 양성인 만성간질환에서 HBcAg에 대한 T 림프구 감작이 관찰되었고 HBsAg에 대한 T 림프구 감작은 관찰되지 않아 HBsAg보다

는 HBcAg에 대한 생체내 면역반응이 HBsAg 양성인 만성간질환의 병인론적 역할을 할 것으로 생각된다¹⁹. 이후 B형 간염바이러스에 의한 만성 지속성 간염 및 만성 활동성 간염에서 HBsAg과 HBcAg의 간세포 내 분포를 조사한 연구에서는 HBeAg이 양성이고 간염활성도가 적은 환자에서는 HBsAg이 간세포의 세포질에 전반적으로 염색되고, HBeAg이 양성이고 간염활성도가 큰 환자에서는 HBsAg의 염색양상은 변화가 없지만 HBcAg이 핵내보다는 세포질 혹은 세포막에 더 많은 양이 염색된다고 하였다. anti-HBe가 양성인 HBsAg 보균자의 경우에는 HBcAg은 검출되지 않았고 HBsAg이 세포질내에 염색되어 HBsAg이 세포막에 염색되는 것은 조직학적인 활성도보다는 바이러스의 증식과 관계가 있고 HBcAg이 세포막 혹은 세포질에 염색되는 경우가 조직학적 활성도와 관계가 있다고 하여 HBcAg이 간의 염증반응의 정도와 연관이 있다는 가설을 제시하였다⁶. 본 연구에서 46예를 대상으로 조직학적 활성도의 정도에 따라 HBcAg과 HBsAg의 발현율 및 발현양상을 조사해 본 결과 HBcAg의 발현율과 조직학적 활성도가 통계학적으로 유의있는 연관이 있었으며 grade III에서 많은 빈도로 염색되었다. 이중 grade I에서 양성으로 염색된 1예는 핵에 염색되었고 grade III에서 양성으로 염색된 12예중 10예가 세포질에 염색되어, HBsAg보다는 HBcAg, 특히 세포질에 발현되는 HBcAg이 조직학적 활성도와 관계가 있을것임을 시사하였다. 혈청 내 HBeAg도 조직학적 활성도가 높을수록 양성율이 증가하는 경향을 보였는데 이는 HBcAg이 HBeAg과 서로 전환이 가능하고 바이러스 유전자의 같은 ORF에 존재하는 점을 생각해 볼때 당연한 결과로 생각된다. HBsAg의 발현율과 조직학적 활성도와는 통계학적으로 유의있는 연관이 없었으며 HBsAg, HBcAg이 산발적으로 발현되는지, 혹은 군집형으로 발현되는지의 여부와 조직학적 활성도와 관련이 없었다. 결절의 크기에 따른 HBsAg과 HBcAg의 발현율의 차이도 발견되지 않았다. B형 간염 바이러스의 자연병력은 대개 3가지 단계로 나눌 수 있다. 첫번째 단계는 면역 내성단계(immune tolerance phase)로 HBeAg이 양성이며 바이러스의 증식이 활발한 시기로, 만성 지속성 간염, 비특이적 반응성 간염이 이에 해당한다. 두번째 단계는 면역 제거단계(immune clearance phase)로 HBcAg은 양성이며 바이러스의 증식이 적은 단계로 만성 활동성 간염과 만성 소엽성 간염이 이에 해당한다. 세번째 단계는 비증식성 융합단계(nonreplicative integration phase)로 anti-HBe가 양성이며 바이러스의 증식이 없는 단계

이며 만성 지속성 간염과 비특이적 반응성 간염이 이에 해당한다^{20,21}. 면역 내성단계에서는 HBcAg이 핵내에 발현되고 HBsAg은 세포질에 전반적으로 발현되며, 면역 제거단계에서는 HBsAg의 발현양상은 변하지 않지만 HBcAg의 세포질 발현이 증가하고 비증식성 융합단계에서는 HBcAg은 음성이며 HBsAg은 세포질에 부분적으로 염색된다. 지금까지의 연구 결과를 볼때 HBsAg은 인체내에서 면역반응을 유발한다기 보다는 바이러스의 증식과 관련이 있으며 특히 세포막형으로 발현되는 것이 증식과 관련이 있을 것이라고 여겨진다. 이러한 사실은 B형 간염 바이러스가 간세포에 부착하는데 polyalbumin receptor를 이용한다는 사실과 연관이 있다^{22,23}. HBsAg polypeptide 중 일부가 polyalbumin receptor의 활성을 가지고 있다는 가설과 B형 간염바이러스 genome중 pre-S region의 일부에 의해 encode되는 P31의 55 아미노산 잔기에 polyalbumin receptor의 활성을 가지고 있다는 두가지 가설이 있어 polyalbumin receptor와 HBsAg이 연관이 있을 것이라고 생각된다^{24,25}. 바이러스가 활발히 증식하는 단계에서는 HBsAg과 polyalbumin receptor에 의해 둘러싸인 Dane particle이 형성되어 바이러스가 간세포막에 부착할 수 있고 비증식성 단계에서는 바이러스 DNA가 숙주의 DNA에 융합하여 부분적인 바이러스유전자, 즉 S gene만을 발현하고 그 결과 HBcAg과 HBeAg이 거의 생성되지 않으며 polyalbumin receptor도 생성되지 않아 HBsAg이 간세포막에 부착할 수 없게 된다¹⁸. HBsAg이 간질환의 조직학적 활성도와 관련이 있다는 연구들은 실제로 HBsAg이 양성인 경우에 HBcAg이 양성인 경우도 포함되어 그 결과가 일정하게 도출되지 않았거나, 혹은 면역형광을 이용한 실험에서 민감도가 낮아 결과가 일치되지 않았을 것으로 생각된다. 따라서 본 실험을 통하여 볼때 HBcAg 특히 세포질에 염색된 HBcAg이 인체내에서 면역반응을 유발하고 염증반응의 표적이 되며 조직학적 활성도와 관련이 있다고 사료된다.

결 론

간경변증으로 진단받은 46예를 대상으로 재생결절의 피사-염증 활성도에 따른 HBcAg과 HBsAg의 발현양상을 조사하고, 혈청 HBcAg의 유무와 결절의 크기를 표지자의 발현양상과 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 간경변증 46예 중 조직내 HBcAg은 19예(41.3%), HBsAg은 31예(67.4%)에서 발현하였다.

2) 간경변증의 조직학적 활성도는 조직내 HBcAg, 특히 세포질내의 HBcAg의 발현과 관련이 있었다.

3) 간경변증의 조직학적 활성도가 높을 수록 혈청내 HBcAg의 양성률이 의의 있게 높았다.

4) 간경변증의 조직학적 활성도와 조직내 HBsAg의 발현여부와는 관계가 없었고, 간경변증의 결절 크기와 조직내 HBcAg 및 HBsAg의 발현율/발현양상 사이에도 의의 있는 연관이 없었다.

이상의 결과로 보아 간경변증의 조직학적 활성도를 결정하는 인자는 HBcAg이며 특히 세포질에 발현된 HBcAg이 인체내에서 면역반응을 유발하고 염증반응의 표적이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 박찬일, 김호근, 이유복등. 간질환의 병리. 고려의학, 1992, pp175-176.
2. Ray MB, Desmet VJ, Bradburne AF, Desmyter J, Fevery J, De Groote J. Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients. *Gastroenterology* 1976; 71: 462-7.
3. Mackay P, Lees J, Murray K. The conversion of hepatitis B core antigen synthesized in E coli into e antigen. *J Med Virol* 1981; 8: 237-43.
4. Slusarczyk J, Hess G, Meyer zum Buschenfelde KH. Association of hepatitis B e antigen (HBeAg) with the core of the hepatitis B virus (HBcAg). *Liver* 1985; 5: 48-53.
5. 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* 1982; 129: 2773-8.
6. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection: hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987; 92: 220-5.
7. Burrell CJ, Gowans EJ, Rowland R, Hall P, Jilbert AR, Marmion BP. Correlation between liver histology and markers of hepatitis B virus replication in infected patients: A study by in situ hybridization. *Hepatology* 1984; 4: 20-4.
8. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin

- peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-80.
9. 안희정, 김경호, 박영년, 김호근, 박찬일. 비활성 혈청 HBsAg 보유자의 간조직내 HBcAg 및 HBsAg 발현양상. *대한병리학회지* 1990; 24: 120-7.
 10. 한지영, 정우희, 전재윤, 박찬일. 간세포 암종에서 종괴와 종괴주변 간조직의 HBsAg 및 HBcAg 발현. *대한병리학회지* 1993; 27: 371-8.
 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* 1975; 32: 1-9.
 12. Ray MB, Desmet VJ, Fevery J, De Groote J, Bradburne AF, Desmyter J. Distribution patterns of hepatitis B surface antigen(HBsAg) in the liver of hepatitis patients. *J Clin Pathol* 1976; 29: 94-100.
 13. Huang SN, Neurath PK. Immunohistologic demonstration of hepatitis B viral antigens in liver with reference to its significance in liver injury. *Lab invest* 1979; 40: 1-17.
 14. Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *New Engl J Med* 1971; 284: 1154-6.
 15. Rijntjes PJM, Vand Ditzhuijsen JM, Van Loon AM, Vand Haelst UJGM, Bronkhorst FB, Yap SH. Hepatitis B virus DNA detected in formalin-fixed liver specimens and its relation to serologic markers and histopathologic features in chronic liver disease. *Am J Pathol* 1985; 120: 411-28.
 16. Trepo CG, Magnius LO, Schaefer RA, Prince AM. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease, and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology* 1976; 71: 804-8.
 17. Kinoshita R, Miura K, Uchino H, Konishi A, Nakagawa T, Imai Y. Chronic hepatitis B: correlation between viral replication and clinical course. *J Infect Dis* 1981; 144: 303-6.
 18. Gerber MA, Thung SN. Molecular and cellular pathology of hepatitis B. *Lab Invest* 1985; 52: 572-90.
 19. Vento S, Hegarty JE, Alberti A, O'Brien CJ, Alexander GJM, 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* 1985; 5: 192-7.
 20. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJF, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985; 5: 431-4.
 21. 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* 1985; 5: 117-22.
 22. Milich DR, Gottfried TD, Vyas GN. Characterization of interaction between polymerized human albumin and hepatitis B surface antigen. *Gastroenterology* 1981; 81: 218-25.
 23. Thung SN, Gerber MA. Hepatitis B virus and polyalbumin binding sites. *Gastroenterology* 1983; 83: 466-8.
 24. Machida A, Kishimoto S, Ohnuma H, Miyamoto H, Baba K, Oda K, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M. A hepatitis B surface antigen polypeptide(P31) with the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumins. *Gastroenterology* 1983; 85: 268-72.
 25. Machida A, Kishimoto S, Ohnuma H, Baba K, Ito Y, Miyamoto H, Funatsu G, Oda K, Usuda S, Togami S, Nakamura T, Miyakawa Y, Mayumi M. A polypeptide containing 55 amino acid residue coded by the pre-s-region of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid bears the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumin. *Gastroenterology* 1984; 86: 910-6.
-