

20세기 간학의 발전상(임상분야)

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

정 규 원

Clinical advances of hepatology in the 20th century

Kyu Won Chung, M.D

Department of Internal Medicine,

College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

머리말

간학은 빠르게 발전하는 의학의 한 분야로서 간장은 신체의 복잡한 신진대사 계통의 핵심을 이루고 있고 간 질환은 다른 장기에 비하여 진단과 치료가 어렵다는 것은 다 알고 있는 사실이다.

옛날에 문헌에서 보면 소화기학(Gastroenterology)은 위장관의 질환을 주로 다루는 것을 의미하고 간과 췌장을 천시하는 경향이였다. 그러나 최근의 의학잡지에 간의 중요성이 인식되면서 간·소화기학(Hepato-Gastroenterology)이라는 용어를 사용하고 있고 현재에는 간학(Hepatology)이 따로 독립된 위치를 차지하게 되었다. 국제적으로 간학의 발전에 공헌한 유일한 기관이 국제간연구 학회(International Association for the Study of the Liver-IASL)로서, 미국 간연구학회(AASLD)와 더불어 간학의 발전을 주도해 왔으며 Hans Popper교수가 두 학회의 창시자로서 큰 공헌을 한 사실을 잘 알고 있다. Popper교수를 중심으로 세계적인 간학자들이 이들 학회에 모여서 많은 연구업적을 발표하였다¹⁾. 또한 한국에 있어서 간학의 발전상을 같이 기술하고자 한다.

간 질환의 역사

역사적으로 황달이란 말은 기원 전 5세기부터 기술되어 왔으며, Hippocrates의 기록에도 나타난다고 되어 있다. 즉 1912년 Cockayne²⁾의 논문에서 소개되기를 일종의 유행성 황달병으로 사계절을 통해서 오며 처음 온몸이

노랗게 되고 한속과 경한 발열이 나타나고 허약감, 두통 후 소변이 진한 황색으로 되며 이 황달은 잘 나고 위험하지 않다고 하였으므로 A형 바이러스간염 이야기가 아니겠는가 하고 추측해 본다.

1888년 저술된 지리병리학사³⁾에서 Hirsch라는 사람은 유행성 황달을 기록했는데 이 기록에 의하면 1743년 Flanders에서 영국군, 1761년과 1763년 독일군, 1798년부터 1799년까지 Napoleon의 이집트 원정군에서 황달의 발생을 보고하였고, 17세기에 2회, 18세기에 25회, 19세기(1802-1874)에 53회의 유행성 황달이 세계적으로 나타났다고 하였다. 미국에서의 유행성 황달의 보고는 1812년 Virginia에서 있었던 것이고, 1861년부터 1865년까지의 남북전쟁 때는 군대에서 7만여명의 환자가 생겼으며 어떤 부대에서는 전병력의 8%가 황달에 걸렸다고 한다⁴⁾.

그외에도 볼로전쟁, 남아프리카의 보어전쟁, 로일전쟁, 제1차 세계대전, 제2차 세계대전, 한국전쟁, 베트남전쟁 등에서 황달의 발생이 보고되어 있다.

1855년 Bamberger⁵⁾는 유행성 황달을 「카타르」 성 황달이라고 부르고 이때 「카타르」 성 위장장애를 동반한다고 기록하였다.

20세기 초에 유행성 황달의 원인이 바이러스에 의한다고 예견한 것은 McDonald⁷⁾의 보고이며, 1930년대 간 침생검의 개발로 간질환의 병태생리 구명에 획기적인 진기를 가져왔으며, 그 후 「카타르」 성 황달의 개념은 없어지게 되었다⁸⁾.

B형 간염의 기술로서 처음 나타난 것은 1885년

Luerman⁹¹⁾이 사람 혈청이 들어 있는 우두를 시행한 후 황달을 보고한 것이었으며, 그 후 배독의 치료시나 당뇨 병의 치료 도중 비경구적인 방법에 의하여 나타났다^{10, 11)}. 2차 대전시 황열에 대한 백신을 맞은 후 약 3만명의 미 군인에서 황달이 보고되기도 하였다¹²⁾. 또한 2차 대전을 통해서 여러 사람들의 연구에 의하여 전염성 간염과 혈청간염의 개념이 확립되었고, 1947년 MacCallum과 Bauer¹³⁾들은 원인바이러스를 A형과 B형으로 해야 한다고 주장하였고, 1952년에는 세계보건기구(WHO)에서 이 용어를 인정하게 되었다¹⁴⁾.

그러나 간염 연구에 있어서 획기적인 진기를 가져온 것은 1965년 Blumberg¹⁵⁾이 Australia 원주민의 혈청에서 Australia 항원을 발견하여 B형의 원인적인 진단이 확실해지면서 바이러스성 간염의 원인과 감염경로, 병리, 진단 등에 광복한 발전이 이루어 졌다.

우리나라 간염의 발자취

우리나라에선 東醫寶鑑(?-1615년)에 黃疸, 穀疸 등 증상으로 기록되어 있어 현재 규명되어 있는 바이러스 성 간염에서 볼 수 있는 소견들을 찾아볼 수 있었다¹⁶⁾.

동의보감에 기록되기를 황달은 다섯가지가 있는데 黃疸, 酒疸, 穀疸, 女勞疸, 黃汗으로 분류되어 있다. 이 중 황달과 곡달이 아마 바이러스간염에서도 볼 수 있는 소견들이다.

황달은 소변, 얼굴, 눈, 치아, 손톱밑, 지체가 황금과 같이 노랗게 되는 것이며 열이나서 냉수에 목욕을 해야 하며 뱃에 열이 있어 누워서 안정을 하고 굶어야 한다고 되어 있다. 또 곡달은 열이나고 먹지 못하여 두통과 현기증이 생겨 심중이 불안하면서 황달이 생기며 황달이 있으면 이뇨가 안된다고 되어 있다. 이들을 분석해 볼 때 황달이나 곡달은 바이러스간염 증세와 흡사하다. 다만 이뇨가 안된다는 증세는 cholemic nephrosis가 있는 담즙울체(cholestasis)때도 있겠으나 간경변에서 오는 만성 hepatorenal syndrome으로 생각되어 만성화 되어 간경변이 잘 되는 B형 간염이었을 것으로 생각된다.

또 곡달은 식사와 관계가 있는 것으로 간염의 전구기로 생각할 수 있으나 담도담석, 췌장두부 압 등에 의한 기계적 황달도 포함되어 있을 것이다. 여하튼 옛날 한국 한의학계에서도 분명치는 않으나 황달이라는 항목을 크게 다룬 것으로 이루어 각종 바이러스 간염을 많이 진료한 듯하다.

해방 전 일제시대

우리나라 의학은 해방 전까지 독일의학의 영향하에 있었던 일제의학의 범주에서 헤어날 수 없었으며 우리의 의학지식은 불가불 일본화된 독일의학이 핵을 이루고 있었다. 특히 우리나라에 와 있던 다카다, 아라노가 간염 연구에 공헌을 하였다. 그러나 문헌적인 고찰을 할 수 없었으며 간염에 대한 자세한 조사가 되어 있지 않다.

6·25 동란 전 후 시기

6·25 동란이 일어나기 전까지도 한국에서 유행한 황달은 소위 「카타르」 성 황달로 취급되었고 그 역학적 조사가 잘된 것이 없기에 자세한 것은 알 수 없으나 주로 소아과에서 계절적인 유행이 관찰된 것으로 미루어 A형이 많이 있었을 가능성이 있다.

독일의학의 이론을 바탕으로 맞은 해방 후 국내에 전 주해 온 미국군의진과의 접촉, 새로운 의학이 도입되었고 많은 의학도들이 미국에 유학가서 연구할 수 있었다. 6·25 동란은 간질환 연구에 세계적인 이목을 집중시켰으며 그 당시 유행했던 간염은 우리와 비교의견 뿐 아니라 전세계에 새로운 지식을 알려 주었다¹⁶⁾.

바이러스간염의 이야기가 나오기 시작한 것은 1951년 경 군진의학에서 발전이 되기 시작하였으나 「카타르」 성 간염을 지칭한 것으로 막연하게 생각해 왔다.

간염에 관한 팜플렛이나 간장학에 관한 단행본이 1950년대 후반 미국을 통하여 국내에 들어오기 시작하면서 비로소 한국에서도 전염성 간염, 혈청간염을 구별해서 말하기 시작하였으나 실제 임상에서 간변할 수 있는 방법은 없었다.

간경변에 대해서는 일찍부터 관심을 갖고 있었으나 1957년 韓泌錫¹⁷⁾에 의해서 간경변의 임상적 및 원인적인 본체가 확인 되었다.

간침생검으로 획기적 변화시대

간손상여부를 규명하고 간세포성 및 폐쇄성 황달을 구별할 수 있는 검사방법의 개발이 필요한데, 간기능검사로써 초기에 사용되었던 방법에는 van den Bergh 검사, BSP 배출능, cephalin flocculation, thymol 혼탁반응, 혈청 알카리 포스페타제, urobilinogen 검사등이 사용되었다.

그러나 정확한 진단의 확립은 1939년 Roholm과

Iverson³¹⁾ 이 처음으로 경피간침 생검을 실시하여 보고 하므로써 가능하게 되었다.

또한 1955년 Karman³⁰⁾과 Wroblewski와 LaDue²¹⁾이 개발한 aminotransferase(transaminase)검방법이 임상에 도입된 이후 간염의 진단이 가능해 졌으며 특히 임상증상이 전혀 없는 간염환자의 진단이 가능하게 되었다.

우리 나라에서도 6·25 동안 이후 간침생검법이 도입 되어 군진의학자들^{22, 23)}이 처음으로 실시하기 시작하였으며, 그 후 각종 간질환의 병태생리 및 예후판정에 획기적인 변화를 가져 왔다^{21, 36)}.

1960년 鄭煥國²⁷⁾은 유행성 바이러스간염환자에 간침 생검을 실시 간염의 본체를 규명한 바 있고, 특히 한국에 흔한 무황달형 간염에 대한 보고^{28, 31)}는 간염 집단군에서 무황달형 간염의 발생빈도가 황달형 간염보다 높다는 사실과 무황달형 간염이 선후 임상증상은 황달형에 비하여 경미한 듯 하나, 후유증으로 만성 활동성 간염이나 간경변으로 이행되는 비율이 많다는 것을 밝힌 바 있다. 즉 무황달형 간염이 바이러스간염에서 만성 간질환으로 발전하는데 관여하는 중요한 임상형이라는 것을 세계에 주지시키는 계기가 되었다.

또한 錢東秀^{32, 33)}, 朴鍾熙³⁴⁾과 李東煥³⁵⁾이 간침생검으로 초기에 많은 연구를 실시하였다. 정³⁶⁾의 연구에 의하면 조직학적으로 확진된 183명의 황달형 간염환자 중 83%는 3개월 이내에 회복되고 그 후에도 간질질 변화를 보여 주던 예도 1년 이내에 완전히 회복된 예들이 13%로 전체의 96%는 1년 이내에 조직학적인 완전회복을 보여 주었다. 나머지 4%는 3.4개월 이후부터 만성 간질환의 조직소견을 보여 주었고 간경변을 일으킨 예가 1예, 만성 지속성 간염을 일으킨 예가 1예, 만성 활동성 간염이 4예이었다.

만성 간염에는 조직학적으로 구별이 확실한 두가지 종류 즉 만성 지속성 간염과 만성 활동성 간염이 있다. 또 소수례에서는 급성 간염의 조직소견을 보여 주는 변화가 6개월이상 계속되는 경우가 있는데 이것을 만성 소엽성 간염 (chronic lobular hepatitis)이라고 한다³⁷⁾. 만성 활동성 간염에도 piecemeal necrosis만 있는 경우, bridging necrosis가 있는 경우, multiobular necrosis가 있는 경우, rosette를 형성하는 경우와 조기 간경변이 합병된 경우와 합병이 안된 경우 등이 있다^{38, 39)}. 만성 활동성 간염 중에서도 예후가 나쁜 것들은 몇 개의 간세포 주위에 섬유화가 진행된 rosette형, bridging necrosis를

가진형, piecemeal necrosis와 조기 간경변을 동반한 형태의 순서이었다. 예후가 비교적 좋은 형은 만성 소엽성 간염과 piecemeal necrosis만 가졌던 형이었다. 그러나 만성간염의 분류는 최근에 와서 원인바이러스형을 명기하고 여기에 Knodell⁴⁰⁾이 제시한 간조직의 조직학적 활성도(Histological activity index : HAI)로 기술하는 방법이 보편화 되었다. 즉 조직소견을 문맥주위괴사(0-10점), 소엽내괴사(0-4점), 문맥염증(0-4점), 섬유화(0-4점)의 네가지로 나누어 간조직의 조직학적 활성지수를 산정하여 HAI로 표시하고 이에 따라 만성간염, 경증, 중등도 및 중증으로 나누어 기록하고 있다.

간주사(Liver Scan)에 의한 Imaging 시대

생화학적 간기능검사법의 이용과 함께 1960년대 초에 방사선 동위원소를 이용한 간검방법이 우리나라에 도입되어 간질환의 형태학적 진단과 배열기능 등에 많은 진보를 보였다.

1962년 吳仁赫⁴¹⁾은 방사선 동위원소를 사용한 간기능 검사법을 소개한 바 있으며, 간주사는 간침생검과 더불어 만성 간질환의 진단에 필수적인 것으로 간주되기에 이르렀다. 아울러 2차대전 후 B.S.P. 검사, 교질반응, 미국에서 개발된 혈청효소(GPT, GOT)의 활성을 측정하는 방법이 1960년대 초 우리나라에서도 실용화 되었으며 만성 간염, 간경변 등에 관한 혈청단백의 양 또는 그 분획을 측정하는 많은 검사법이 간질환에 이용케 되었다.

Australia Antigen(HBsAg) 시대

1965년 Blumberg⁴²⁾이 Australia 원주민의 혈청에서 Australia 항원을 발견한 이래, 현재 HBsAg으로 불리우고 있는 이 항원의 발견으로 B형 간염에 대한 감염 경로, 병태생리와 진단 및 예후에 광복할 만한 진전을 보였는데, 한국에서는 1971년 이에 대한 조사보고가 처음으로 나타나기 시작하여 한국 성인의 급만성 간염, 간경변, 간암은 거의가 B형 간염바이러스와 관계가 있는 것으로 판명되었다^{43, 44)}.

따라서 한국에서도 A 형, B형의 용어를 정식으로 구별해서 쓰기 시작하였다.

1973년도 부터는 A,B형 간염바이러스의 면역진단 Kit의 상품이 들어오고 기타 여러 개선된 진단법이 도입되었다. 이들 방법으로 한국에는 10세 이상의 성인에서는 A형을 보기 힘들다는 것도 알게 되었으며 B형의 정

Table 1. Historical viewpoints of contributors in hepatitis virus study

Type	Item	Year	References
Hepatitis B	Discovery of the Australia antigen (hepatitis B surface antigen, antibody : HBsAg, anti-HBs)	1965	Blumberg et al. ⁽⁴²⁾
Hepatitis A	Identification of hepatitis A virus, antigen and antibody (HAV, anti-HAV) following experimental inoculation	1973	Feinstone et al. ⁽⁵²⁾
Hepatitis, Non-A, non-B	Recognition of entity of non-A, non-B hepatitis by epidemiologic analysis	1974	Prince et al. ⁽⁵³⁾
Hepatitis D (Delta)	Identification of delta antigen and antibody	1977	Rizzetto et al. ⁽⁵¹⁾
Hepatitis E	Identification of hepatitis E virus by immune electron microscopy	1983	Balayan et al. ⁽⁵⁴⁾
Hepatitis G	Transmission of GB virus	1989	Karayiannis et al. ⁽⁵⁵⁾

상보관자(carrier)분포가 10-15%나 된다는 사실도 밝혀졌다^(45, 46).

또 1974년경 부터는 B형 간염의 입자를 전자현미경으로 검출할 수 있게 되었으며, 아형(subtype)이 한국에 시는 거의 예외없이 adr이라는 것도 알게 되었다⁽⁵⁰⁾.

항원항체반응에 의한 혈청학적 진단법의 이용은 불과 20 여년 밖에 안되며 예민도가 높은 방사면역 측정법(RIA)과 immune adherence hemagglutination test (IAHA), reverse passive hemagglutination (RPHA), ELISA 등의 방법이 개발되었다.

이런 방법을 이용하여 지금까지 알려진 B형 간염바이러스의 항원 항체체계는 세가지로 HBsAg와 anti-HBs, HBeAg와 anti-HBe 및 HBcAg과 anti-HBc가 있다. 그 외에도 여러가지 항원 항체계가 발견되고 있는데, Rizzetto⁽⁵¹⁾은 HBsAg 양성 만성 보균자에서 간세포핵 내에 δ -Ag을 발견하였고 δ -Ag에 대한 항체를 HBV 감염환자의 혈청에서 발견하였다. 이 δ -항원 항체는 만성 간염으로의 이행과 관계되거나 전격성 간괴사 등에 연관된다고 알려져 있으며 최근 우리 나라에도 보고^(56, 57)가 있으나 앞으로 더 추시 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 역사적으로 간염바이러스를 발견하는데 공헌한 학자들을 살펴보면 Table 1과 같다^(52, 55).

초음파와 Computerized Tomography(CT)를 이용한 영상진단시대

1968년 경부터 우리나라에 처음으로 위내시경이 사용되기 시작하면서, 1975년경 부터는 내시경을 이용한 역행성 담췌관조영술에 대한 업적이 보고^(58, 59)되기 시작하였으며, 복강경검사법⁽⁶⁰⁾의 시도와 아울러 초음파 검사법의 도입으로 각종 간담도계질환과 췌장질환의 진단에 큰 공헌을 하게 되었다.

CT는 Hounsfield 등이 개발하여 1930년대초 실용화되어 우선 두부의 임상응용이 발표된 이래, 그 후 급속한 발전을 거쳐 스캔시간이 단축되고 응용범위가 진신에 미치게 되었다. 우리나라에서도 1970년대 말부터 CT를 간질환의 진단 목적으로 사용하게 되었다. 또한 자기공명영상술(MRI)가 최근에 개발되어 임상에 응용되므로서 각종 간질환의 진단에 큰 발전을 이루게 되었다. 검사비가 비싼 것이 단점이지만 특히 간암의 근치수술을 위해서는 초음파검사법 및 혈관조영술 등과 같이 시행하여 종합적, 입체적인 견지에서 간질환의 진단과 치료방침의 결정에 정확을 기할 수 있게 되었다.

B형 간염 백신시대

HBV가 감염되면 보균상태에서부터 급만성간염을 유발하고 더 나아가 간경변으로 이행, 간암의 발생에 직접 관련된다고 알려져 있다.

HBV감염을 예방하기 위하여 일찍이 1971년 Krugman⁽⁶¹⁾이 MS-2 strain을 사용한 능동면역을 처음 실시하여 그 효과를 보고한 이래, 미국^(62, 63)과 불란서⁽⁶⁴⁾에서 B형 간염 보균자의 혈청에서부터 간염백신을 생산하여 실용화 됨에 따라, 우리 나라에서도 1983년에 이들 백신을 수입하여 B형 간염 퇴치를 위한 예방시책이 적극화 되었다. 그러나 1979년 김성봉⁽⁶⁵⁾은 우리나라에서는 처음으로 정제된 HBsAg을 백신으로 사용하여 해열자들을 대상으로 약 90%에서 항체 생성을 관찰하였고, 1982년부터 국내에서 국산 백신을 생산, 시판하기에 이르렀다. 우리 나라와 같이 HBV 감염이 만연되고 있는 고위험 지역에서는 모계로부터의 수직감염이 제일 문제가 되므로 예방접종은 출생직후에 시행함이 가장 좋으며 현재 병원에서는 소아예방접종 스케줄에 넣어서 간염 예방주사를 접종하고 있다.

사람의 혈청에서 정제한 백신을 제1세대 백신이라고 부르며 면역성을 유발시키는 데는 매우 효과적이거나 공급가격이 비싼 단점이 있다. 따라서 유전공학을 이용하여 yeast등을 써서 DNA recombinant 백신이 개발되어 사용중이고 이를 제2세대 백신, 또 HBsAg의 아미노산 sequence가 확인됨에 따라 직접 합성하는 polypeptide vaccine⁽⁶⁶⁾이 제3세대 백신으로 임상에서 사용되고 있으며, 앞으로 B형 간염은 싸고 안전하며 효과적인 백신의 개발에 따라 성복될 날이 멀지 않은 것으로 생각된다.

만성간염의 항바이러스 치료

만성바이러스 간염 B형과 C형의 항바이러스 치료제로서 가장 인정받고 있는 약제는 인터페론(IFN)이다. IFN은 α -, β - 그리고 γ -형이 있으나 현재까지 B형과 C형 간염에 가장 효과적인 것은 α 형이다. 알파 IFN은 두가지 자연산 IFN 즉 lymphoblast IFN- α 와 leukocyte IFN- α 및 fibroblast IFN- β , 그리고 분자 생물학적 방법에 의해 생성된 재조합형 IFN α 가 있다.

IFN이 만성간염의 치료에 응용되기 시작한 것은 1970년 초부터였다⁽⁶⁷⁾. 그후 자연산 IFN으로 치료한 논문들^(68, 70)이 발표된 것은 1976년 이후이었고, 재조합형

IFN α 로 사용한 논문들^(71, 72)은 1985년 이후에 보고되고 있다.

그러나 IFN 치료는 B형 감염중 일부 만성활동간염환자에게만 사용이 가능하며 그 치료 반응율이 30% 정도이고 부작용도 적지 않다. 이러한 약점을 보완하기 위하여 10여년 전부터 B형 간염바이러스를 억제할 수 있는 여러 가지 신 물질들이 발견되고 임상에서 시도되고 있으나 부작용이 심하여 IFN을 대체할 수는 없는 상황이다. 이런 약제들에는 ara-A, acyclovir, ribaririn, gancyclovir, foscarnet, lamivudine이 있다^(73, 76). 이중에서 lamivudine은 거의 부작용이 없고, 경구제제이면서도 흡수율과 생체이용율이 높고 복용이 간편한 이점이 있으며, 심지어 간경변중 동반된 예, HBeAg(-), HBV-DNA(+)의 예 또는 HBV-DNA 역가는 높지만 sALT/sAST가 정상범위인 예도 같은 효과를 보인다고 알려져 있다⁽⁷⁷⁾.

간암의 치료

1970년 이전에 간에 대한 외과적 절제술이 유일한 근치수술이었으나 그나마 절제가능한 간암이 5% 미만이었다. 1980년대에 와서 영상진단의 급속한 발달과 종양표지자의 개발로 간암의 조기 발견이 가능해져서 근치율이 높아져가고 있다. 이에 따라 치료법도 다양해져서 간동맥 관영술과 간동맥 색전술, 간동맥내 화학요법, 국소에타놀주사치료법, 국소 고주파치료법 등이 임상에서 실시되고 있어 과거 20-30년 전보다 환자의 생존율이 연장되고 있다.

간이식은 1963년 Starzl⁽⁷⁸⁾이 세계에서 처음으로 성공하여 간치료의 새로운 영역을 개척한 이래로 비가역적인 만성간질환, 대사장애에 의한 만성간질환 및 간암의 치료에 효과적인 방법의 하나로 자리를 차지하게 되었다.

맺음말

20세기에서 후반의 반세기는 과학의 눈부신 발달에 힘입어 의학, 특히 간학도 빠르게 발전해 왔다. 더욱이 1930년대 이후 광학의 발달로 내시경기구 및 영상진단법의 개발이 이루어지면서 간질환의 진단과 조기치료가 전보다 더 가능하게 되었다. 그중에서도 간학의 형태학적 연구가 광학현미경적연구에서 미세구조의 탐색인 전자현미경적 연구를 거쳐 최근에 분자생물학적 방법의

개발에 의하여 진단방법과 치료기술이 급격하게 변하고 있다. 따라서 최근의 10년간은 간을 전공하는 간전문의들조차도 간학의 발전을 따라가기 힘들 정도로 급격한 변화가 있었다.

REFERENCES

- 1) Hans Popper: A Tribute. Berk PD, Schaffner F, Schmid R(Eds). P1-6, New York, Raven Press, 1992
- 2) Cockayne, EA: Catarrhal Jaundice, Sporadic and Epidemic and its Relation to Acute Yellow Atrophy of the Liver. Q.J.Med., 6:1, 1912
- 3) Smart, C: The Medical and Surgical History of the War of the Rebellion, Part III, 1, p.874. Washington, D.C., Government Printing Office, 1888
- 4) Cullinan, FR: In V.Z. Cope(Ed.) : History of World War II, p.230. London, V.D.medical series, Medicine and Pathology. H.M.S.O.
- 5) Gutzeit, K: Die Hepatitis Epidemica. Mun. Med. Wochenschr., 92: 1161-1196, 1950
- 6) Bamberger, K: Krankheiten des Chylopoetischen Systems. Erlangen, Virchow's Handbauch der Pathologie und Therapie, 5th Ed. 1875
- 7) McDonald, S: Acute Yellow Atrophy. Edinb. Med. J., 15:208, 1908
- 8) Roholm, K and Iverson P.: On Aspiration Biopsy of the Liver, with remarks on its diagnostic significance. Acta Med. Scand., 102:1, 1939
- 9) Luerman, A: Eine Icteruspepidemie. Berl. Klin. Wochenschr., 22:20, 1885
- 10) Hofmann, A: Icterus Mit Letalem Ausgang Nach Salvarsan. Munch. Med. Wochenschr., 58: 1773, 1911
- 11) Vannfalt, KA: On the Combination: Diabetes Mellitus and Acute Hepatitis. Acta Med. Scand., 117:462, 1944
- 12) Findlay, GM and MacCallum, FO: Note on Acute Hepatitis and Yellow Fever Immunization. Trans. r. Soc. Trop. Med. Hyg., 31:297, 1937
- 13) MacCallum, FO and Bauer, DJ: Homologous Serum Jaundice: Transmission Experiments with Human Volunteers. Lancet, i: 622, 1944
- 14) Expert Committee on Hepatitis : First Report. Technical Report Series No. 62. World Health Organization, Geneva, 1953
- 15) 정환국 ; 바이러스 감염, 그 변천사 어제와 오늘, 醫學新報編, "한국의학 100년사", pp. 41-44, 서울, 醫學出版社
- 16) Havens, WP and Paul, JR: Viral and Rickettsial Infection of Man, 2nd Ed. Edited by Rivers, P.368, 1952, Lippincott
- 17) 金義湜 : 바이러스 肝炎, 航空醫學, 1:91-98, 1953
- 18) 張翼軫외 : 1951年 韓國에 發生한 所謂不明熱調査, 第4次 醫學協會學術大會, 1952, 釜山
- 19) 韓泌錫 : 肝硬變症의 原因과 治療, 綜合醫學, 2:31-44, 1957
- 20) Karman A, Wroblewski F, LaDue JS: Transaminase activity in human blood. J. Clin. Invest. 34:126-130, 1955
- 21) Wroblewski F, LaDue JS: Serum glutamic oxalactic transaminase activity as an index of liver cell injury. A preliminary report. Ann. Intern. Med. 43:345-350, 1955
- 22) 鄭義植 : Biopsy of Liver. 陸軍醫務將校團雜誌, 1:74-75, 1954
- 23) 高洸道 : 肝生檢法(Biopsy of the Liver)에 의한 經度肝腫大例의 組織像과 臨床像과의 比較研究(第1,2,3編), 綜合醫學, 2:7-43, 1957
- 24) 韓鍾觀, 韓榮洙 : 長期 多量 飲酒者들의 肝生檢成績(第1報), 大韓內科學會雜誌, 第 11次 學術大會 抄錄集, P.24, 1959
- 25) 韓泌錫, 姜亨龍, 錢東秀, 吳仁赫, 李聖洙, 金相仁, 尹鏗求 : 肝의 針生檢(Needle Biopsy)의 診斷的 意義, 大韓內科學會雜誌, 第11次 學術大會抄錄集, P.21, 1959
- 26) 石榮觀 : 肝生檢 77例, (臨床診斷과 組織學的 診斷의 比較), 大韓內科學會雜誌, 第11次 學術大會抄錄集, P.22, 1959
- 27) 鄭煥國 : 流行性 Virus 肝炎의 臨床像과 肝針生檢組織像에 관한 研究(第1編, 第2編, 第3編), 서울의대잡지, 1:5-78, 1960
- 28) 문세광, 박영철, 조영선, 정환국 : 한국에 있어서의 無黃疸型 肝炎 臨床病理試驗의 研究, 大韓內科學會雜誌, 第 15次 學術大會抄錄集, P.43, 1963
- 29) Chung, WK, et al: Anicteric Hepatitis in Korea: I. Clinical and Laboratory Studies. Arch. Intern. Med., 113:526-534, 1964
- 30) Chung, WK, et al: Anicteric Hepatitis in Korea: II. Serial Histologic Studies. Arch. Intern. Med., 113:535-542, 1964
- 31) Chung, WK, Moon, SK and Popper, H: Anicteric Hepatitis in Korea. Comparative Studies of Asymptomatic Series. Gastroenterology, 48:1-11, 1965
- 32) 錢東秀 : 肝生檢法, 臨床醫學, 2: 156-157, 1960
- 33) 錢東秀 : 肝生檢法, 大韓內科學會雜誌, 5:443-447, 1962
- 34) 朴鍾烈, 李世路, 崔丙吳, 李輔英 : 肝 Needle Biopsy의 診斷的 意義, 大韓內科學會雜誌, 제12회 學術대회 초록집, P.25, 1960
- 35) 李東煥, 韓相浩, 禹俊植, 崔丙吳, 李輔英 : 肝結核患者의 肝生檢所見, 大韓內科學會雜誌, 제12회 學術대회 초록집, p.26, 1960
- 36) Chung WK, Moon SK, Kim KS, Lee JK: Longterm Follow Up Studies of Acute Viral Hepatitis. Korean J. Intern. Med., 18:428-446, 1975

- 37) Popper, H, Schaffner, F: *The Vocabulary of Chronic Hepatitis*. *N. Engl. J. Med.*, 284:1154-1156, 1971
- 38) 전후근, 정환국 : 한국에 있어서의 만성 간염에 대한 장기 관찰. 가톨릭대학 의학부 논문집, 27:463-491, 1974
- 39) 정환국 : 한국에 유행하는 만성 간염의 분류, 대한 내과 학회잡지, 22:801-802, 1979
- 40) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J: *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. *Hepatology* 1:431-435 1981
- 41) 吳仁赫 : Radioisotope를 사용한 肝機能과 腎機能 檢査. 최신의학, 5:728-731, 1962
- 42) Blumberg, BS, Alter, HJ, Visnick, S: *a "New" Antigen in Leukemia Sera*. *JAMA*, 191:541-546, 1965
- 43) 정규원 : 한국인에 있어서 잠재성 간손상에 대한 연구. 가톨릭대학의학부 논문집, 21:71-84, 1971
- 44) 정환국, 김부성, 최재하, 기춘식 : 한국에 있어서의 *Hepatitis Associated Antigen*. 각종 간질환에 있어서. 대한소화기병학회잡지, 3(2):1-8, 1971
- 45) 俞建, 康英敏, 宋仁誠, 尹容範, 金丁龍: 韓國 成人 631名 에서의 肝炎 B 바이러스 抗原發現에 關한疫學的 追求 檢査. 대한내과학회잡지, 제25차 학술대회초록, P.571, 1973
- 46) 俞建, 徐東震, 金丁龍: 韓國人에 있어서의 *Hepatitis B antibody* 檢出에 關한 觀察, 대한 내과학회 잡지, 제25차 학술대회 초록집, p.572, 1973
- 47) 이안기, 정환국 : 한국에서의 만성 간질환과 간세포암 환자에서의 *Hepatitis B Surface Antigen*의 방사면역법에 의한 관찰. 가톨릭대학의학부논문집, 30:61-72, 1977
- 48) 정규원, 설희식, 유재영, 이안기, 차상복, 박두호, 김부성, 정환국 : 원발성 간암에 있어서 간경변합병여부에 따른 임상적, 조직학적 및 면역학적 차이. 특히 B형 간염바이러스 표식인자의 빈도에 대한 연구. 대한내과학회잡지, 62:687-696, 1983
- 49) 백남종, 정태준, 정규원, 김부성, 정환국: 우리 주변의 Non-A, Non-B형 급성 바이러스 간염. 대한소화기병학회잡지, 11:17-21, 1979
- 50) 설희식, 정환국: 간질환 환자 및 정상인에서 방사면역 측정법에 의한 B형 간염항원의 검출과 그 관련입자의 분포. 가톨릭대학 의학부 논문집, 26:467-481, 1974
- 51) Rizzetto, M, et al : *Immunofluorescence Detection of a New Antigen-Antibody System (δ /Anti- δ) Associated with Hepatitis B Virus in Liver and in Serum of HBsAg Carriers*. *Gut*, 18:997, 1977
- 52) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Hepatitis A: *detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness*. *Science* 182:1026-1030, 1973
- 53) Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al: *Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B serum*. *Lancet* 2:241-244, 1974
- 54) Balayan MS, Andjapardze AG, Savinskaya SS, et al : *Evidence for a virus non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route*. *Intervirology* 20:23-31, 1983
- 55) Karayiannis P, Petrovic LM, Fry M, et al : *Studies on GB hepatitis agent in tamarins*. *Hepatology* 9:186-192, 1989
- 56) 김경희, 정재복, 강진경, 박인서, 최홍재, 송경순, 박찬일 : 한국에 있어서 *Delta (δ) Antigen*에 관한 연구. 대한 내과학회잡지, 제36차 학술대회초록, p.1194, 1984
- 57) 徐東震 : 韓國人 慢性 B型 肝疾患에서의 *Delta* 感染率. 대한내과학회잡지, 제36차 학술대회 초록. p.1194, 1984
- 58) 崔興載 : 內視鏡의 逆行性膽胰管造影術. 대한내과학회잡지, 제28차 학술대회 연례초록. P. 839, 1976
- 59) 朴吳南, 金榮鉉, 許鳳烈, 金穆鉉, 金鎮高 : 내시경적 역행성 담췌관조영. 대한내과학회잡지, 제28차 학술대회 연례초록 P.857, 1976
- 60) 高洵道 : 腹腔鏡에 의한 肝疾患 診斷에 關한 臨床的 研究. 대한의학협회지, 11:498-506, 1968
- 61) Krugman, S, Giles, JP, Hammond, J: *Viral Hepatitis, Type B(MS-2 Strain): Studies on Active Immunization*. *JAMA*, 217:41-45, 1971
- 62) Hilleman, MR, Bertland, AU, Buynak, EB, et al: *Clinical Laboratory Studies of HBsAg Vaccine*. In : Vyas, G., Cohen, S.N., Schmid, R., Eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978, PP.525-537
- 63) Szmunness, W, Stevens, CE, Harley, EJ, et al: *Hepatitis B Vaccine Demonstration of Efficacy in a Controlled Clinical Trial in a High-risk Population in the United States*. *N. Engl. J. Med.*, 303:833-841, 1980
- 64) Maupas, P, Goudeau, A, Coursaset, P, Drucker, J: *Immunization Against Hepatitis B in Man*. *Lancet*, i:1367-1370, 1976
- 65) 김정룡 : B형 간염 Vaccine에 관한 연구. 정제 간염 B 표면 항원을 이용한 B형 간염의 예방. 대한의학협회지, 22:1013-1025, 1979
- 66) Zuckerman, AJ: *Developing Synthetic vaccines*. *Nature*, 295:98, 1982
- 67) Grossberg SE: *The interferons and their inducers : Molecular and therapeutic consideration*. *N.Engl. J. Med.* 287:13, 1972
- 68) Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, et al: *Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis*. *N. Engl. J. Med.* 295:517-522, 1976
- 69) Weimar W, Heijtkink RA, Schalm SW, et al: *Fibro-*

- blast interferon in HBsAg-positive chronic active hepatitis. Lancet 2:1282-1283, 1977*
- 70) Kingham JGC, Ganguly NK, Shaari ZD, et al: *Treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis with human fibroblast interferon. Gut 19:91-93, 1978*
- 71) Dusheiko G, Dibisceglie A, Bowyer S, et al: *Recombinant leukocyte interferon treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 5: 556-560, 1985*
- 72) Jicha DL, Davis GL, Peters MG, et al: *Effects of recombinant human leukocyte interferon treatment of endogenous interferon production in patients with chronic type-B hepatitis. J. Interf. Res. 6:13, 1986*
- 73) Perrillo RP, Mason AL: *Therapy for hepatitis B virus infection. Gastroenterol. Clin. N. Amer. 23:581-602, 1994*
- 74) Zoulim F, Trepo C: *Nucleoside analogs in the treatment of chronic viral hepatitis : efficacy and complications. J. Hepatol. 21:142-144, 1994*
- 75) De Man RA, Heijtkink RA, Niesters HG, Schalm SW: *New developments in antiviral therapy for chronic hepatitis B infection. Scand. J. Gastroenterol. 212(S): 100-104, 1995*
- 76) Dienstag JL, Perrillo, RP, Schiff ER, et al: *A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N. Engl. J. Med. 333:1657-1661, 1995*
- 77) Lau DTY, Doo E, Ghany MG, et al: *Lamivudine for chronic hepatitis B with typical and atypical serology. Hepatology 26:429A, 1997 (Abstract)*
- 78) Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla K, et al: *Hornotransplantation of the liver in humans. Surg. Gynecol. Obstet. 117:659, 1963*
-