

REVIEW ARTICLE

B형간염 바이러스 잠재 감염의 정의, 진단 그리고 유행률

김연수

가천대학교 의과대학 가천대 길병원 내과학교실

Definition, Diagnosis, and Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection

Yun Soo Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

Occult HBV infection is characterized by the absence of serum HBsAg with persistence of low level of intrahepatic HBV DNA. Several suggested mechanisms for the origin of occult HBV infection include strong suppression of viral replication and gene expression, mutation in the regulatory regions of HBV genome, formation of immunoglobulin-bound HBsAg, viral interference, and blockage of HBsAg secretion from infected hepatocytes. Standardized assays are not yet available, and sensitive HBV DNA amplification assay is necessary for the diagnosis of cryptic infection. Detection rate of HBV DNA is highest in IgG anti-HBc positive population. However, neither anti-HBc nor anti-HBs can be detected in a significant proportion of infected persons. Occult HBV infection occurs in a number of clinical settings and is highly prevalent in HCV-infected patients as well as in patients with cryptogenic chronic liver disease including hepatocellular carcinoma. (*Korean J Gastroenterol* 2013;62:143-147)

Key Word: Occult hepatitis B virus infection

서 론

HBV 잠재 감염(occult HBV infection)은 HBsAg 음성자에서 간 내 HBV DNA가 검출되는 것이다. 발생기전은 불확실하나 바이러스 증식과 유전자 발현이 억제되어 나타나는 현상으로 설명되고 있다. IgG anti-HBc 양성자에서 잠재 감염률이 높고 음성자의 일부에서도 감염이 확인된다. 잠재 감염자의 간조직이나 혈청의 HBV DNA 농도는 매우 낮고 진단방법이 표준화되지 않아 진단에 어려움이 있다. 만성 C형간염이나 원인이 불분명한 만성 간질환 환자에서 잠재 감염률이 높고 B형간염 유행지역에서 비유행지역에 비해 높다. 본 고에서는 HBV 잠재 감염의 정의, 발생기전, 진단 그리고 유행률에 대하여 논하고자 한다.

본 론

1. HBV 잠재 감염의 정의

급성 B형간염에서 HBsAg이 소실되면 일반적으로 바이러스가 제거되고 감염이 완치되었음을 의미한다. 그러나 HBsAg이 음전된 후에도 저농도의 바이러스 혈증은 지속될 수 있으며,¹ 수 년이 경과한 후에도 간조직 내에서는 HBV DNA가 드물지 않게 검출된다.^{2,3} 만성 HBV 보유자에서는 연 0.5-0.8%에서 혈청 HBsAg이 음전되나⁴ HBsAg이 소실된 후에도 대부분 간조직 내에서 HBV DNA가 검출된다.⁵ 이는 HBsAg 검사만으로는 HBV 보유상태를 진단하는 데 한계가 있음을 시사한다.

HBV 잠재 감염이란 HBsAg이 음성이지만 체내에 HBV DNA가 저농도로 존재하는 경우이다. 2008년 이탈리아 타오르미나(Taormina)의 전문가 회의에서는 HBV 잠재 감염의 정의를 HBsAg 음성자에서 혈청 HBV DNA 검출 여부와 관

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김연수, 405-760, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대 길병원 내과

Correspondence to: Yun Soo Kim, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-8384, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: kimys@gilhospital.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

게없이 간조직 내에서 HBV DNA가 검출되는 경우로 하였다.⁶ 간조직을 통한 검사가 가장 이상적인 검사임에는 이견이 없으나 간조직은 조직검사를 통해서만 얻을 수 있다는 현실적인 어려움 때문에 간조직 뿐만 아니라 혈청도 진단에 이용되고 있다. 그러나 혈청 HBV DNA가 음성인 반면 간 내 HBV DNA가 존재할 수 있으므로 검사결과와의 적절한 해석이 요구된다. Mariscal 등⁷은 PCR법으로 혈청 HBV DNA가 음성이었던 만성 C형 간질환 환자의 25.5% (25/98)에서 간내 HBV DNA가 확인되었다고 하였다.

HBV 잠재 감염에서 가장 중요한 바이러스 표지자는 IgG anti-HBc이며 혈청검사 소견에 따라 혈청양성(seropositive) 잠재 감염과 혈청음성(seronegative) 감염으로 분류된다. 혈청양성은 anti-HBc와 anti-HBs가 모두 양성이거나 둘 중 하나가 양성인 반면 HBV DNA가 검출되는 경우이며, 혈청음성이란 두 항체가 모두 음성인 반면 HBV DNA가 검출되는 경우이다. HBV 잠재 감염자의 대부분은 혈청양성의 소견을 보이며 anti-HBc만 양성인 경우에 HBV DNA 검출률이 가장 높다. 잠재 감염자 중 약 20%는 HBV 혈청 표지자가 모두 음성이다.⁸

드물게 HBsAg은 음성인 반면 혈중 HBV DNA 농도는 HBsAg 양성자와 동일한 수준으로 검출되는 환자가 있는데, 이는 대부분 HBV S 유전자의 a 결정기(a determinant)의 변이에 기인하며 일반적인 HBsAg 검사로 검출되지 않는 변형된 HBsAg이 존재하는 경우이므로 거짓(false) 잠재 감염이라 부른다.⁶

또한 HBV DNA가 간조직에서 검출된다는 점이 반드시 감염력이 있음을 의미하지는 않으며 간세포에서 유리된 progeny 바이러스가 존재함을 의미하지도 않기 때문에 잠재 감염(occult HBV infection)보다는 잠재 간염(occult hepatitis B)이 더 적절한 용어라는 주장도 있다.⁹

2. HBV 잠재 감염의 기전

HBV 잠재 감염이 일어나는 기전은 확실치 않다. 혈청양성 잠재 감염은 급성 간염으로부터 회복되거나 만성 보유상태에서 HBsAg 농도가 점차 감소되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 잠재 감염자에서는 HBsAg이 음전된 후 간세포 내에 증식과 유전자 발현이 억제된 상태의 cccDNA 형태로 HBV DNA가 존재한다.¹⁰ 간조직 내에서 cccDNA, HBV RNA 전사체, 그리고 pregenomic RNA가 검출되는 점으로 미루어 바이러스 변이보다는 약한 수준의 증식이 일어나고 있는 야생형 바이러스 감염이 그 원인으로 제시되고 있다.^{11,12}

HBV 유전자의 변이, HBsAg이 면역 글로불린과 결합한 형태로 존재하여 검출되지 않을 가능성, 다른 바이러스와 중복 감염시 다른 바이러스에 의한 증식 억제(viral interference),

간세포로부터 HBsAg이 유출되지 않을 가능성 등도 잠재 감염의 기전으로 제시되고 있다.¹³ 가능성있는 바이러스 변이는 다음과 같다. X 유전자의 변이는 X 단백질의 변화와 더불어 증폭된 유전자 부위인 core promoter의 변이를 유발하여 HBV 증식을 감소시킬 수 있으며 preS1의 변이 역시 S 단백질의 발현을 감소시킬 수 있다. 또한 S 유전자의 변이는 S 유전자와 증폭된 P 유전자의 변이를 유발할 수 있으며 이는 polymerase의 활성도에 영향을 미쳐 바이러스 증식과 S 단백질의 발현에 영향을 줄 수 있다.¹⁴

또한 간 내 염증반응으로 증가하는 tumor necrosis factor- α 와 interferon- γ 등의 cytokine은 HBV 유전자 발현을 억제하며, 만성 음주시에도 HBsAg의 발현이 억제될 수 있다고 보고되고 있다.¹⁵

혈청음성 잠재 감염의 기전 또한 확실치 않으나 혈중 항체 농도가 점차 저하되면서 anti-HBc가 음전되었을 가능성, 변이로 인하여 core 단백질 발현되지 않아 anti-HBc가 형성되지 않았을 가능성 등을 고려할 수 있다.¹⁶

혈청양성 잠재 감염과 음성 잠재 감염이 임상적으로 차이가 있는지 여부는 확실치 않다. Anti-HBc 양성인 잠재 감염자에서는 HBV 항원에 대한 T세포 증식반응이 anti-HBc 음성감염자에 비하여 현저히 증가되어 있다고 알려져 있다. 이러한 결과가 시사하는 바는 혈청음성 잠재 감염은 anti-HBc 항체반응을 유발하기에 부족한 정도의 소량 바이러스 감염(low-dose infection)이 원인일 수 있다는 점이다(primary occult HBV infection).¹⁷ HBV DNA 농도는 anti-HBc 양성인 HBV 잠재 감염자에서 음성인 감염자에 비하여 높다고 알려져 있다.¹⁴

3. HBV 잠재 감염의 진단

간조직이나 혈청에서 HBV DNA를 추출하여 PCR법으로 진단하는 것이 잠재 감염의 검사법으로 인정되고 있다. HBV DNA 검출률은 혈청에 비하여 간조직이나 말초단핵구에서 높으므로 가장 이상적인 진단법으로 간조직을 이용한 검사가 제시되고 있다.¹⁸ 간조직을 이용한 잠재 감염의 진단은 침습적 검사를 하여야 한다는 단점 이외에도 검사법이 아직 표준화되지 않았다는 문제점이 있다. DNA 추출은 가장 효율적인 방법을 이용해야 하며 포르말린 고정조직의 검출률은 냉동(snap-frozen) 조직보다 낮다는 점을 유의해야 한다.¹⁸ Real time PCR 법이나 nested PCR법이 권유되고 있으며 시발체(primer)는 HBV 유전자형에 따른 차이를 보이지 않고 보존성이 높은(highly conserved) 부위에서 제작하여야 한다. PCR 검사의 위양성 혹은 위음성을 피하기 위하여 적어도 3개의 HBV 유전자 영역에서 시발체를 제작하여 검사하며 이 중 2개 이상에서 양성 반응을 보일 때 진단할 수 있다.¹⁹ PCR을 이용한 검

사는 매우 예민하여 오염에 의한 위양성의 가능성이 있으므로 검사시마다 적절한 음성대조를 포함시켜야 한다.

잠재 감염자의 혈청 HBV DNA 농도는 대부분 200 IU/mL 이하로 낮으므로 혈청을 이용한 검사시에는 적어도 1 mL의 혈청에서 DNA를 추출하여야 하며⁶ HBV DNA 농도 10 IU/mL, 그리고 HBsAg 농도 0.1 ng/mL 이하를 검출할 수 있는 예민한 검사가 권유되고 있다.²⁰ 혈액은행에서는 human immunodeficiency virus (HIV) RNA, HCV RNA, 그리고 HBV DNA를 동시에 검사할 수 있는 nucleic acid amplification techniques (NAT)가 이용되기도 한다.²⁰

Anti-HBc는 잠재 감염의 이상적인 검사는 아니지만 PCR 검사가 불가능한 상황에서는 혈청양성 잠재 감염의 진단에 대리표지자로 이용될 수 있으며 특히 수혈이나 장기이식을 받는 경우 유용하게 사용될 수 있다.¹⁰ 그러나 전술한 바와 같이 혈청음성 잠재 감염자가 존재하므로 주의하여야 하고 특히 HIV 감염자나 장기 이식 등 면역결핍 환자에서는 anti-HBc가 음성반응을 보일 수 있다.¹⁰

4. HBV 잠재 감염의 유병률

HBV 잠재 감염의 빈도는 HBV 보유자의 유병률에 따라 지역적으로 큰 차이를 보인다. 즉 유병률이 높은 지역에서는 anti-HBc 양성자에서 41-90%의 높은 잠재 감염률을 보이는 반면, 유병률이 낮은 지역에서는 5-20% 정도를 보인다.^{18,21} HBV 유행 지역에서는 anti-HBc 양성률이 높을 것으로 예상되는데, anti-HBc 양성여부뿐만 아니라 지역적인 차이도 HBV 잠재 감염률에 영향을 미친다. 우리나라에서도 ALT가 정상인 사람에서 16%의 잠재 감염률이 보고된 바 있다.²² 국내에서 간조직을 이용한 Kim 등²¹의 연구에 의하면 anti-HBc만 양성인 환자의 경우 56%, anti-HBc와 anti-HBs가 모두 양성인 경우 31%로 높았던 반면, anti-HBc가 음성인 경우 14%로 나타났다.

잠재 감염의 빈도는 대상환자에 따라서도 차이를 보인다. 한 보고에 의하면 원인이 확실치 않은 만성 간질환 환자를 대상으로 검사하였을 때 잠재 감염률은 30%로 높게 나타났다.²³ 이와 같은 연구결과가 시사하는 점은 HBV 잠재 감염에 의하여 병리학적 이상이 초래될 수 있다는 점이다. 또한 HBV 잠재 감염은 원인이 불분명한 간세포암의 중요한 원인으로 제시되고 있다. 원인 불명의 간세포암 환자에서 anti-HBc 양성률은 높게 보고되고 있으며 22-87%에서 잠재 감염이 확인되었다.^{24,25}

중국인을 대상으로 시행한 연구에서도 원인 미상의 만성 간질환 환자의 28%, HBsAg 음성인 간암의 70%, 심지어 HBsAg 음성인 건강인의 11%에서도 잠재 감염이 확인되었다고 하였다. 또한 anti-HBc 양성인 경우 감염률은 현저히 증가

하여 원인 미상의 만성 간질환 환자의 100%, HBsAg 음성인 간암의 87%, 그리고 HBsAg 음성인 건강인의 34%에서 감염이 확인되었다고 하였다.²⁶

간질환이 없는 이탈리아인을 대상으로 시행한 연구에서도 anti-HBc 양성자의 62.5% (10/16), 그리고 음성자의 7.3% (6/82)에서 HBV DNA가 검출되었다고 하였다. 이는 HBV 잠재 감염이 건강인에서도 드물지 않게 존재함을 시사한다.¹⁹

한편 자발적 혈액공여자에서는 HBV 잠재 감염률이 낮다고 보고되고 있다. 미국 등 HBV 비유행지역에서는 anti-HBc 양성공여자의 0.1-2.4%로 감염률이 낮은 반면 유행지역에서는 6% 정도로 보고되고 있다.⁹ 그러나 Yuen 등²⁷은 홍콩에서 0.11% (11/9,967), 0.13% (4/3,044)의 감염률을 보고하여 HBV 유행지역일지라도 혈액공여자의 잠재 감염률은 매우 낮다고 하였다. 이러한 연구결과의 차이는 진단방법의 차이에 기인하였을 것으로 생각된다.

만성 C형 간질환에서는 HBV 잠재 감염이 28-50%로 빈번하다고 알려져 있으며 간질환의 진행에 영향을 미칠 수 있다고 제시되고 있다.^{7,28-31} 일부의 보고에서는 간조직의 90%에서 HBV DNA가 확인되었다.³² Cacciola 등²⁸은 anti-HCV와 anti-HBc 모두 양성인 경우 100예 중 46예에서, 그리고 anti-HBc가 음성인 anti-HCV 양성자 100예 중 20예에서 HBV 잠재 감염이 확인되어 HCV 감염 자체가 HBV 잠재 감염과 긴밀히 관계된다고 보고하였다. 국내에서도 Jang 등²⁹의 보고에 의하면 anti-HCV 양성자의 28%에서 간 내 HBV DNA가 검출되어 유사한 결과를 보인다. 이는 C형간염과 B형간염의 감염경로가 유사하여 발생하였을 것으로 추측된다. 또 다른 가능성으로 HCV와 HBV가 중복 감염된 경우 HCV에 의해 HBV 증식이 억제되었을 수도 있다.³³ HCV core 단백질에 의해 HBV RNA 전사체(3.5 Kb, 2.1 Kb)들의 합성과 HBsAg, HBeAg, 그리고 HBcAg의 합성이 현저히 감소된다고 보고되고 있다.³⁴

또한 주사용 약물 남용자나 혈우병 환자의 45-50%,³⁵ 혈액 투석 환자의 3.8-36%,^{36,37} HIV 감염자의 8-51%에서 잠재 감염이 관찰된다고 보고되고 있다.³⁸ 이러한 결과들은 경피적 감염경로와 면역억제 상태가 HBV 잠재 감염과 관계됨을 시사한다.

잠재 감염의 빈도는 anti-HBc의 역가와도 유의한 상관관계를 보인다고 보고되고 있다. Iizuka 등³⁹은 anti-HBc 역가가 1 : 32 이하에서는 잠재 감염이 없었으나 1 : 64부터 1 : 2,048의 농도를 보인 경우에는 4.3%, 그리고 1 : 4,096 이상인 경우에는 38.5%에서 잠재 감염이 확인되었다고 하였다.

결 론

HBV 잠재 감염의 진단은 검사방법이 표준화되어 있지 않아 대상 검체와 연구방법을 고려하여 결과를 적절히 해석하여야 한다. 만성 C형간염 등 감염경로가 유사한 질환에서 HBV 잠재 감염률이 높고 간암을 비롯하여 원인이 확실치 않은 만성 간질환 환자에서 높은 감염률을 보인다.

REFERENCES

1. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27:1377-1382.
2. Bläckberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol* 2000;33:992-997.
3. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-1108.
4. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-631.
5. Lorient MA, Marcellin P, Walker F, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatol* 1997;27:251-258.
6. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-657.
7. Mariscal LF, Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, et al. Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum. *J Med Virol* 2004;73:177-186.
8. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486.
9. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat* 2010;17:1-15.
10. Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:254-257.
11. Schmeltzer P, Sherman KE. Occult hepatitis B: clinical implications and treatment decisions. *Dig Dis Sci* 2010;55:3328-3335.
12. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194-203.
13. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection. *Hepatology* 2000;31:507-512.
14. Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:277-285.
15. Nalpas B, Pourcel C, Feldmann G, et al. Chronic alcohol intoxication decreases the serum level of hepatitis B surface antigen in transgenic mice. *J Hepatol* 1992;15:118-124.
16. Lok ASF. Occult hepatitis B virus infection: diagnosis, implications and management? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(Suppl): 114-117.
17. Zerbini A, Pilli M, Boni C, et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008;134:1470-1481.
18. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-206.
19. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-746.
20. Ocana S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17: 1553-1557.
21. Kim YS, Jang JY, Eun SH, et al. Detection of intrahepatic HBV DNA in HBsAg-negative liver diseases. *Korean J Hepatol* 2006;12: 201-208.
22. Kim SM, Lee KS, Park CJ, et al. Prevalence of occult HBV infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea. *J Infect* 2007;54:185-191.
23. Chemin I, Zoulim F, Merle P, et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447-454.
24. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004;126:102-110.
25. Chemin I, Trépo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 1):S15-S21.
26. Fang Y, Shang QL, Liu JY, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J Infect* 2009;58:383-388.
27. Yuen MF, Lee CK, Wong DK, et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in a highly endemic area for chronic hepatitis B: a study of a large blood donor population. *Gut* 2010;59:1389-1393.
28. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-26.
29. Jang JY, Jeong SW, Cheon SR, et al. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C patients. *Korean J Hepatol* 2011;17:206-212.
30. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Mogavero AR, Filippini P, Piccinino F. HCV genotype and "silent" HBV coinfection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001;64: 350-355.
31. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol* 1999;58:201-207.
32. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, Hayashi I, Osuga T, Takada S. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 1998;54:249-255.

33. Chakravarti A, Verma V, Jain M, Kar P. Characteristics of dual infection of hepatitis B and C viruses among patients with chronic liver disease: a study from tertiary care hospital. *Trop Gastroenterol* 2005;26:183-187.
34. Shih CM, Lo SJ, Miyamura T, Chen SY, Lee YH. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells. *J Virol* 1993;67:5823-5832.
35. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004;39:51-57.
36. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004;40:1072-1077.
37. Besisik F, Karaca C, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003;38:506-510.
38. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-170.
39. Iizuka H, Ohmura K, Ishijima A, et al. Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sang* 1992;63:107-111.