

REVIEW ARTICLE

만성 C형간염에서 B형간염 바이러스 잠재 감염

장재영, 박의주

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병센터, 소화기연구소

Occult Hepatitis B Virus Infection in Chronic Hepatitis C

Jae Young Jang and Eui Ju Park

Institution for Digestive Research, Digestive Disease Center, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Occult HBV infection is defined as the presence of HBV DNA in the liver (with or without detectable or undetectable HBV DNA in the serum) of individuals testing negative for HBsAg. Studies on occult HBV infection in hepatitis C patients have reported highly variable prevalence, because the prevalence of occult HBV infection varies depending on the hepatitis B risk factors and methodological approaches. The most reliable diagnostic approach for detecting occult HBV detection is through examination of liver DNA extracts. HCV has been suspected to strongly suppress HBV replication up to the point where it may be directly responsible for occult HBV infection development. However, more data are needed to arrive at a definitive conclusion regarding the role of HCV in inducing occult HBV infection. Occult HBV infection in chronic hepatitis C patients is a complex biological entity with possible relevant clinical implications. Influence of occult HBV infection on the clinical outcomes of chronic hepatitis C may be considered negative. However, recent studies have shown that occult HBV infection could be associated with the development of hepatocellular carcinoma and contribute to the worsening of the course of chronic liver disease over time in chronic hepatitis C patients. Nevertheless, the possible role of occult HBV infection in chronic hepatitis C is still unresolved and no firm conclusion has been made up until now. It still remains unclear how occult HBV infection affects the treatment of chronic hepatitis C. Therefore, in order to resolve current controversies and understand the pathogenic role and clinical impacts of occult HBV infection in chronic hepatitis C patients, well-designed clinical studies are needed. (Korean J Gastroenterol 2013;62:154-159)

Key Words: Hepatitis B virus; Occult infection; Hepatitis C, chronic

서 론

HBV 잠재 감염(occult HBV infection)은 혈청 내 HBsAg 이 음성이지만 혈액, 간 조직, 또는 말초 단핵구에 낮은 농도의 HBV DNA가 존재하는 것을 의미하며,^{1,2} 혈액 HBV DNA 검출 유무와 상관 없이 간 조직에서 HBV DNA가 검출되는 것으로 정의한다.³ 보통 말초 혈액의 HBV DNA level은 1,000 copies/mL보다 작고 간 조직의 DNA level은 1,000 copies/μg만큼 낮은 것으로 알려져 있으며,^{4,6} 최근 real time

PCR이 보급되면서 혈청학적인 증거가 없는 개인에서 10 copies/mL 이하까지 HBV DNA를 발견하는 것이 가능해져 HBV 잠재 감염에 대한 관심이 높아졌다. HBV 잠재 감염은 혈청학적 방법에 의해 anti-hepatitis B core (HBc) IgG 양성 과 anti-HBc IgG 음성의 두 그룹으로 나뉘어지며 anti-HBc IgG 양성의 경우에 더 많은 HBV 잠재 감염이 보고되고 있다. 만성 B형간염, 만성 C형간염 및 human immunodeficiency virus 감염 유행 지역에서 높은 빈도로 발견되며,⁷⁻⁹ 바이러스 전파방식이 유사한 만성 C형간염 환자에서 높은 비중을 차지

© 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: 장재영, 140-887, 서울시 용산구 대사관로 59, 순천향대학교 서울병원, 소화기병센터, 소화기연구소

Correspondence to: Jae Young Jang, Institute for Digestive Research, Digestive Disease Center, Soonchunhyang University Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-887, Korea. Tel: +82-2-709-9202, Fax: +82-2-709-9696, E-mail: jyjang@schmc.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하고 있다. 급성 B형간염을 앓고 난 뒤 HBsAg이 사라지고 hepatitis B surface antibody (HBsAb)가 형성되면, 임상적인 만성 B형간염은 아니지만 낮은 농도의 바이러스 혈증은 지속되고¹⁰ 여러 해가 지난 뒤에도 간 조직 내에서는 HBV DNA가 검출된다.¹¹ 만성 B형간염 보균자의 경우에 HBsAg이 매년 0.5% 정도에서 혈청 소실을 보이지만 대부분의 경우 간 조직에서 HBV DNA가 검출된다.¹²⁻¹⁴ HBV 잠재 감염의 임상적인 의미에 대해서는 아직도 확실하지 않다. 하지만 최근 HBV 잠재 감염과 관련된 여러 연구에 의하면 B형간염의 전염성, 감염의 재활성화, 만성 간질환 및 간세포암종 발생에서의 역할을 하므로 결국 간질환 진행의 잠재적 영향력과 관련이 있을 것으로 보인다.^{2,15} HBV 잠재 감염을 확인하기 위한 여러 가지 방법이 발전되었지만 표준화된 진단 방법, 연구에 이용한 검체, B형간염 유발률의 지역적 차이 때문에 빈도는 다양하게 보고되고 있다. 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염의 빈도는 지역에 따라 30%에서 50%까지 다양하지만 대체로 높게 보고되고 있는데 이는 HBV와 HCV가 같은 경로로 감염되기 때문으로 설명된다.¹⁶⁻²³ 기존 만성 간질환에 부가적인 역할을 할 수 있는 점 때문에 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염을 확인하는 것은 중요하며 잠재 HBV의 역할에 대해서도 충분한 이해가 필요하다. 이 논문에서는 HBV와 HCV의 관계를 파악하고 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염의 임상적인 의미를 문헌 고찰을 통하여 살펴보고자 한다.

본 론

1. B형간염 바이러스와 C형간염 바이러스의 관계

HBV 및 HCV는 비경구 전염의 같은 전파방식을 가지는데 anti-HCV 양성환자의 약 2-10%에서 HBsAg 양성을 확인할 수 있고, 만성 B형간염 환자의 약 5-20%에서 anti-HCV가 양성으로 관찰된다.²⁴ 이러한 HBV와 HCV 사이의 상호작용이나 숙주인 인간에게 어떠한 영향이 있을 것인가에 대한 여러 연구가 이루어졌다. 이전 실험실 결과는 HCV core protein이 HBV replication을 억제하는 것으로 알려져 있었으나^{25,26} 최근 Huh7 cell을 이용한 실험실 연구에서는 HBV에 대한 HCV의 직접적인 영향과 관련이 적다고 보고하기도 하였다.^{27,28} 임상연구에서는 HCV의 강한 억제력으로 낮은 HBV DNA polymerase 농도, HBsAg, HBcAg expression의 억제가 관찰되었으며,²⁹ HBsAg의 매년 혈청 소실률이 2.08%로 만성 B형간염 단독에서의 0.43%보다 높은 것으로 보고되었다.³⁰ 이런 결과에 대해 여러 기전이 제안되었는데 HCV의 core protein이 HBV의 활동(activity)과 전사(transcription)에 영향을 미치는 것으로 설명하고 있다.

반면에 다른 연구에서는 HCV RNA 소실률이 71%로 만성

C형간염 단독에서의 14%보다 높게 관찰되어, HBV DNA가 HCV replication을 억제하는 것으로 보고하였다.³¹ 또한, HCV RNA level이 HBV DNA 양성 환자에서 의미있게 낮게 측정되므로 HBV DNA replication 활성화는 HCV RNA level을 감소시키는 것으로 보고하였다.^{32,33} HBV와 HCV는 각각 서로에 대해 지배적인 역할을 하여 다른 virus의 변화에 영향을 미치지만, 여러 연구를 종합해 볼 때 HCV의 HBV 억제가 전반적으로 우세한 것으로 보인다.²⁹

2. HBV와 HCV의 동시 감염의 임상 형태

HBV와 HCV의 동시 감염의 일반적인 형태는 급성 이중 B형, C형 바이러스 간염(acute dual viral hepatitis), 만성 C형간염에서 B형간염의 중첩 감염(hepatitis B superinfection), 만성 B형간염에서 C형간염의 중첩 감염(hepatitis C superinfection), 만성 C형간염 환자에서 잠재 B형간염(occult HBV infection)의 네 가지 형태로 생각해 볼 수 있다. 각각의 감염 형태는 우세 바이러스의 역할에 따라 임상 양상이 조금씩 다르지만, 결국 HBV와 HCV의 동시 감염은 단독 감염에 비해 전격성 간염, 만성 간염, 간경변, 대장부전 간질환 및 간세포암 발생 위험이 높았으며, 인터페론(interferon) 치료에도 반응이 떨어지고 오히려 HBV flares를 보이기도 하였다.^{24,33}

급성 이중 B형, C형 바이러스 간염 환자의 long-term follow up에서 만성간염의 비율은 HBV나 HCV 단독 감염과 유사하지만 전격성 간염이나 간경변, 간세포암의 위험은 증가하는 것으로 알려져 있다.³⁴ HBsAg 발현이 늦어지고 짧은 기간 동안의 hepatitis B surface antigenemia를 보이는 것으로 보아 급성 이중 감염 형태에서도 HBV의 activity에 대한 HCV의 suppression이 강하게 작용하는 것을 알 수 있다.^{33,35}

만성 B형간염에서 C형간염의 중첩 감염의 경우 HBsAg이 소실할 만큼 HBV replication을 억제시킨 뒤 지속적인 감염 형태로 결국 만성 C형간염이 발생한다. 게다가 HBV와 HCV의 상호 작용으로 인하여 심한 간질환 형태를 보이게 되어 전격성 간염의 발생 위험을 높게 된다. 만성 B형간염 환자에서 HCV의 중첩 감염의 사망률은 10%까지 높게 증가한다.³⁶

만성 C형간염에서 B형간염의 중첩 감염은 매우 드문 증례로 보고되어 있다. 이렇게 드문 증례로만 결론짓기는 어렵지만 전격성 간염의 위험도는 증가하는 것으로 생각되며 어느 경우에는 anti-HCV 소실을 보이기에 HBV의 HCV suppression 역할 가능성을 제시하였다.³³

이 논문에서 중요하게 다룰 내용인 만성 C형간염 환자에서의 HBV 잠재 감염은 다음에 자세히 이야기를 하겠다.

3. 만성 C형간염 환자에서의 HBV 잠재 감염의 발생

HBV 잠재 감염의 전파경로는 수혈, 투석, 간이식을 포함한 고형 장기이식, 골수이식 등의 경우이므로 임상적인 중요성이 대두되고 있다. HBV 잠재 감염의 빈도는 지역적인 차이가 있는데 만성 B형간염이 높은 유행지역에서는 anti-HBc 양성인 경우에 70-90%, 낮은 유행 지역에서는 5-20% 정도로 보고되고 있다.³⁷ 우리나라는 anti-HBc positive가 높은 유행 지역으로 단독 anti-HBc positive 경우의 1.7%, anti-HBc negative 경우의 0.7%에서 혈청학적 검사를 통한 HBV 잠재 감염을 보고하였다.^{38,39} 하지만, Jang 등²²의 연구 논문에서 혈청학적 검사가 아닌 간 내 HBV DNA 검사를 시행하였을 때, anti-HBc 양성 환자의 36.5%, anti-HBc 음성 환자의 21.1%에서 HBV 잠재 감염이 확인되어 우리나라도 적지 않은 수의 HBV 잠재 감염 환자가 있을 것으로 판단된다. HBV 잠재 감염의 병리 기전에 대한 가능한 가설은 다양하게 제시되었는데, 현재는 숙주(host)와 바이러스 인자들(viral factors) 간의 복잡한 다인자 기전으로 설명하고 있다. 앞서 HBV와 HCV의 바이러스 간 상호작용에 대해 간략히 설명하였지만, 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염 발생의 기전은 크게 세 가지 정도로 제시되고 있다. 첫 번째, HCV의 동시 국소화(co-localization)의 직접 간섭으로 HCV가 감염된 같은 간세포 내에 존재하여 직접적으로 HBV replication을 방해하는 것이다.⁴⁰ 두 번째는 HCV core protein과 관련된 HBV 억제제, 이에 관련하여 많은 연구들이 보고되었다. HCV core protein은 직접적으로 hepatitis B virus X protein에 상호 작용하여 HBV gene 발현을 억제하고, 간세포 내의 pregenomic RNA에서 package signal (c)을 위한 polymerase protein에 HBV core 대신 결합하여 HBV DNA 복제를 억제하며 결국 HBV encapsulation을 방해한다.⁴¹ 세 번째는 HCV의 nonstructural 2 (NS2) protein과 관련된 HBV 억제제이다. HCV NS2 단백질이 HBsAg, HBcAg의 분비 및 HBV replication를 억제하고 HBV와 관련된 유전자 발현을 방해하는 것으로 알려져 있다.⁴²

반복적인 수혈을 받은 고위험군 환자들 중 HBsAg-음성 환자를 HCV RNA-positive/negative에 따라 분석하였을 때 바이러스 복제가 높은 HCV RNA-positive 환자군에서 혈청 HBV DNA-positive, 즉 HBV 잠재 감염 환자가 2배 이상 높다고 보고하였고 이를 근거로 HCV RNA-positive의 존재가 HBV 잠재 감염 발생의 예측 인자임을 주장하였다.⁴³ 또한, 만성 C형간염의 genotype 1b에서 genotype 2a보다 약 3배 정도 많은 HBV 잠재 감염 빈도를 보고하였는데 genotype 1b가 2a보다 혈청 HCV RNA의 농도가 높고 바이러스 복제가 활발하기 때문에 잠재 빈도가 높을 것으로 설명하고 있

다.¹⁸ 이러한 연구 결과 등을 종합해 볼 때 HBV 잠재 감염은 HCV의 바이러스 우세 역할로 인해 발생하는 것으로 결론을 내릴 수 있다.

4. 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염의 임상적 영향

1) 급성 간염 악화(acute exacerbation or flare of hepatitis)

HBV 잠재 감염이 간 생화학적 지표에는 영향을 주지 않는다는 보고가 있었다.^{44,45} 하지만 다른 연구에서는 혈청 HBV DNA 검출이 급성 간염 악화와 관련이 있으며 간질환 진행에 있어 급성 악화의 기저 역할을 하는 것으로 설명하였다.²¹ 최근 연구에서는 circulating HBV DNA와 ALT 상승에 관련이 있기 때문에 간세포 파괴에 있어 잠재 HBV replication의 일시적인 재활성화 역할이 있을 것으로 보고하였다.⁴⁶⁻⁴⁸ 이러한 연구 결과로 HBV 잠재 감염 자체보다는 간 손상에 영향을 주는 다른 간질환이 동반되어 있을 때 면역반응 역할을 할 것으로 보고 있다.¹⁴ 하지만, 아직까지 만성 C형간염의 자연 경과 중에 HBV 감염이 간염 악화에 영향을 미치는지에 대한 전향적인 연구가 없기 때문에 결론으로 단정짓기에는 어려움이 있다.

2) 간경변

만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염이 간경변에 미치는 영향은 현재까지 논란의 여지가 있다. 만성 C형간염 단독보다는 간경변 발생이 증가한다는 보고가 있었는데 HBV 잠재 감염이 만성 C형간염의 임상적 결과에 관여하고 잠재적 능력으로 간경변을 촉진시킨다고 하였다.^{17,49,50} 하지만 다른 결과를 제시하는 연구도 있었다. 한 연구에서는 만성 C형간염 환자에서 조직검사를 시행하였을 때 HBV 잠재 감염 유무와 간의 섬유화나 괴사 염증(necro-inflammatory grade) 정도와 관련이 없었다.²² 또한, 만성 C형간염 환자 중 최소 2번 연속 조직검사를 시행한 74명의 환자에서 HBV 잠재 감염 환자 31명(41.9%)이 관찰되었고, 이들을 HBV 잠재 감염이 아닌 환자군과 비교하였을 때 두 군 간에 빠르게 진행되는 섬유화나 stage 3, 4의 심한 섬유화 정도의 차이는 없었다.⁵¹ 만성 간질환의 진행에 있어 HBV 잠재 감염의 공동 효과(synergic effect)가 있을 가능성이 있으나 대부분의 연구가 횡단면(cross-sectional) 평가이므로 이를 증명하기 위해서는 추후 전향적인 연구가 필요하다 하겠다.

3) 간세포암 발생

간세포암 발생에 잠재 HBV의 역할에 대한 연구는 많이 보고되었다. HBV 잠재 감염도 HBV의 암 유발기전을 유지하므로 간세포암 발생과 관련이 있을 것으로 주장하였으며⁵² 간세포암 발생의 독립인자로 HBV 잠재 감염을 보고하기도 하였다.^{53,54} 최근 메타 분석에서는 HCV에 감염된 환자와 HCV 음

성 환자 모두에서 HBV 잠재 감염이 간세포암 발생에 중요한 인자임을 검증하였으며,⁵⁵ 원인불명의 간질환 환자에서도 잠재 HBV가 pro-oncogen의 역할을 하는 것을 확인하였다.⁵⁶ 그렇다면 만성 C형간염 환자의 간세포암 발생에 있어 HBV 잠재 감염이 어떠한 영향을 미칠까? 한 연구에서 HBV 잠재 감염이 HCV와 관련된 간세포암 환자의 73%에서 관찰되어 간세포암 발생에 잠재적인 영향이 있을 것으로 보고하였으며 간세포암 발생의 병리기전에 대해서는 잠재 HBV genome에서의 core promoter mutation으로 주장하였다.⁵⁷ Ikeda 등⁵⁸은 872명을 대상으로 전향적 다기관 관찰연구를 진행하였는데 846명을 추적 관찰하였을 때 만성 C형간염 환자 중에 anti-HBc 양성 환자가 46.3%를 차지하였고 이 군에서 간세포암 발생이 증가하였으며, 심지어 이전에 인터페론 치료로 바이러스 반응(virological response)을 보인 anti-HBc 양성 환자군에서도 간세포암 발병률이 증가하였다. 다른 연구에서는 지속적인 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)을 획득한 만성 C형간염 환자에서 간세포암 발생이 HBV 잠재 감염군에서 높았다고 보고하였다.⁵⁹ 순환하는 low-level HBV가 HCV 유무에 상관없이 간세포암 발생에 중요한 역할을 하지 않는다는 보고도 있지만,⁶⁰ 전반적으로 대부분의 연구들은 만성 C형간염 환자에서 잠재 HBV는 간세포암 발생 가능성을 증가시킨다는 결론을 맺고 있어 이미 알려진 바대로 간세포암 발생에 있어 HBV의 분자 생물학적인 역할이 잠재 HBV에서도 가능한 것으로 보인다. 하지만 동반된 간질환의 진행 정도나 섬유화 정도에 따른 위험도 증가의 가능성도 있어 좀더 확실한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

4) 인터페론 치료 반응 및 지속적인 바이러스 반응의 영향

1990년대에 여러 임상연구가 이루어졌는데 만성 C형간염 치료에 있어 HBV 잠재 감염은 인터페론 치료 반응에 부정적인 역할을 하는 것으로 주장하였다. HBV 잠재 감염이 동반된 환자에서 알파-인터페론 단독치료(alfa-interferon monotherapy)에 SVR 획득이 떨어졌다는 보고가 있었으며,¹⁷ interferon receptor gene down regulation에 의해 인터페론 반응의 저하를 보였다는 연구도 있었다.⁶¹ 초기의 임상연구는 HBV 잠재 감염을 동반한 만성 C형간염 치료에 고식적(conventional) 인터페론을 이용한 연구 결과를 발표하였다. 하지만 이후 강한 통계학적 분석 연구는 아니지만 대부분의 연구들은 만성 C형간염의 페그-인터페론(peg-Interferon)과 리바비린(ribavirin) 표준 치료에서 SVR 획득에 대한 잠재 HBV의 영향은 미미할 것으로 보고하였다.^{15,49} 만성 B형간염 치료제로도 사용하는 인터페론의 HBV 잠재 감염에 대한 치료효과와 임상결과가 확실하지 않고 HBV 잠재 감염이 SVR 실패의 강한 예측인자라는 증거가 없으므로 만성 C형간염 치료를 시작하기 전에 잠재 선별검사로서의 HBV DNA 확인 검사는

아직 논란의 여지가 있다. 또한, 추후 direct antiviral agents가 보편적으로 사용된다면 치료 약제의 반응에 대한 HBV 잠재 감염의 역할에 대해서도 다시 논의되어야 할 것이다.

결론

HBV 잠재 감염은 주로 강하게 억제된 바이러스 복제와 유전자 발현과 관련하여 간 세포의 핵 내에 있는 HBV covalently closed circular DNA (cccDNA)가 낮은 농도로 지속되는 현상으로 설명된다. 우리나라는 만성 B형간염의 유병률이 높은 지역으로 최근 화학항암요법 이후의 재활성화, 간 이식 등 장기 이식의 보편화로 인한 임상적인 영향을 고려할 때 HBV 잠재 감염의 유무를 알아내는 것은 매우 중요하다. 최근 real time PCR이 보급되면서 HBV 잠재 감염의 진단률이 높아졌지만 혈청학적 검사의 한계는 여전히 존재한다. 비슷한 바이러스 전파경로를 갖기 때문에 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 최근까지의 연구를 종합해 보면 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염은 간질환의 악화 및 간세포암의 발생에 어느 정도의 역할을 할 것으로 판단된다. 인터페론 치료 부분에 있어 HBV 잠재 감염의 영향은 좀더 연구가 필요하므로 만성 C형간염 치료 전에 치료 반응을 보기 위한 HBV DNA 선별검사는 아직까지 추천되지 않는다. 본 고에서 다루었듯이 아직까지 만성 C형간염 환자에서 HBV 잠재 감염의 임상적인 역할, 영향 및 결과를 확실하게 단정짓기에는 어려움이 있으며, HBV 잠재 감염의 역할에 대한 논쟁을 해결하고 그 결과를 토대로 임상에 적용할 수 있는 완성도 높은 전향적 연구가 이루어질 것을 기대해 본다.

REFERENCES

1. Mason A, Yoffe B, Noonan C, et al. Hepatitis B virus DNA in peripheral-blood mononuclear cells in chronic hepatitis B after HBsAg clearance. *Hepatology* 1992;16:36-41.
2. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-170.
3. 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.
4. Noborg U, Gusdal A, Horal P, Lindh M. Levels of viraemia in subjects with serological markers of past or chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 2000;32:249-252.
5. Paterlini P, Poussin K, Kew M, Franco D, Brechot C. Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1995;21:313-321.
6. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Quantification of intra-

- hepatic hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection. *Hepatology* 2000;31:507-512.
7. 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.
 8. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486.
 9. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-257.
 10. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998;27:1377-1382.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Liorot 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.
 14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
 15. Levast M, Larrat S, Thelu MA, et al. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2010;82:747-754.
 16. González S, Navas S, Madejón A, et al. Hepatitis B and D genomes in hepatitis B surface antigen negative patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1995;45:168-173.
 17. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia 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.
 18. 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.
 19. Uchida T, Kaneita Y, Gotoh K, et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection. *J Med Virol* 1997;52:399-405.
 20. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection. *Arch Virol* 1997;142:535-544.
 21. Kazemi-Shirazi L, Petermann D, Müller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:785-790.
 22. 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.
 23. Sagnelli E, Imperato M, Coppola N, et al. Diagnosis and clinical impact of occult hepatitis B infection in patients with biopsy proven chronic hepatitis C: a multicenter study. *J Med Virol* 2008;80:1547-1553.
 24. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-520.
 25. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 2003;278:591-607.
 26. Schüttler CG, Fiedler N, Schmidt K, Repp R, Gerlich WH, Schaefer S. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol* 2002;37:855-862.
 27. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46-55.
 28. Eyre NS, Phillips RJ, Bowden S, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus interaction in Huh-7 cells. *J Hepatol* 2009;51:446-457.
 29. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001;34:404-410.
 30. Sheen IS, Liaw YF, Chu CM, Pao CC. Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1992;165:831-834.
 31. Pontisso P, Gerotto M, Ruvoletto MG, et al. Hepatitis C genotypes in patients with dual hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol* 1996;48:157-160.
 32. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
 33. Crockett SD, Keefe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13.
 34. Fernandez-Rodriguez CM, Gutierrez ML, Lledó JL, Casas ML. Influence of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C outcomes. *World J Gastroenterol* 2011;17:1558-1562.
 35. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ* 1993;307:1095-1097.
 36. Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2002;37(Suppl 13):65-68.
 37. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001;34:204-206.
 38. Song EY, Yun YM, Park MH, Seo DH. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a general adult population in Korea. *Intervirology* 2009;52:57-62.
 39. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J Med Virol* 2010;82:1508-1514.
 40. Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection. *J Virol* 2005;79:15578-15581.
 41. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:142-163.

42. Dumoulin FL, von dem Bussche A, Li J, et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines. *Virology* 2003; 305:260-266.
43. Said ZN, El-Sayed MH, El-Bishbishi IA, et al. High prevalence of occult hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies. *Liver Int* 2009;29: 518-524.
44. Nirei K, Kaneko M, Moriyama M, Arakawa Y. The clinical features of chronic hepatitis C are not affected by the coexistence of hepatitis B virus DNA in patients negative for hepatitis B surface antigen. *Intervirology* 2000;43:95-101.
45. Matsuoka S, Nirei K, Tamura A, et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Intervirology* 2008;51: 352-361.
46. Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D, et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *J Clin Virol* 2007;39:101-105.
47. Chemin I, Guillaud O, Queyron PC, Trépo C. Close monitoring of serum HBV DNA levels and liver enzymes levels is most useful in the management of patients with occult HBV infection. *J Hepatol* 2009;51:824-825.
48. Selim HS, Abou-Donia HA, Taha HA, El Azab GI, Bakry AF. Role of occult hepatitis B virus in chronic hepatitis C patients with flare of liver enzymes. *Eur J Intern Med* 2011;22:187-190.
49. Mrani S, Chemin I, Menouar K, et al. Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007;79:1075-1081.
50. 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.
51. Hui CK, Lau E, Wu H, et al. Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol* 2006;35:185-192.
52. 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.
53. Adachi S, Shibuya A, Miura Y, Takeuchi A, Nakazawa T, Saigenji K. Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:849-856.
54. Miura Y, Shibuya A, Adachi S, et al. Occult hepatitis B virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C in whom viral eradication fails. *Hepatol Res* 2008;38:546-556.
55. Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2012;32:231-240.
56. Wong DK, Huang FY, Lai CL, et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;54:829-836.
57. Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 2006;106: 1326-1330.
58. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007;146:649-656.
59. Tamori A, Hayashi T, Shinzaki M, et al. Frequent detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma of patients with sustained virologic response for hepatitis C virus. *J Med Virol* 2009;81:1009-1014.
60. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Prevalence of low-level hepatitis B viremia in patients with HBV surface antigen-negative hepatocellular carcinoma with and without hepatitis C virus infection in Japan: analysis by COBAS TaqMan real-time PCR. *Intervirology* 2007;50:241-244.
61. Fukuda R, Ishimura N, Hamamoto S, et al. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-I interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol* 2001;63:220-227.