

REVIEW ARTICLE

만성 B형간염 면역관용기의 정의 및 치료

홍영미^{1,2,3}, 윤기태^{1,2,3}

부산대학교 의과대학 내과학교실¹, 양산부산대학교병원 의생명융합연구소², 양산부산대학교병원 간센터³

Definition and Management of the Immune Tolerance Phase in Chronic Hepatitis B

Young Mi Hong^{1,2,3} and Ki Tae Yoon^{1,2,3}

Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine¹; Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital²; Liver Center, Pusan National University Yangsan Hospital³, Yangsan, Korea

In the natural course of chronic hepatitis B, the immune tolerance phase is characterized by HBeAg positivity, very high levels of HBV DNA, and persistent normal alanine aminotransferase. The international guideline recommendation for patients in this phase is observation without antiviral treatment because of the low risk of disease progression and the lack of effective antiviral agents. However, recent retrospective studies have shown that progression to hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma may occur in patients who are in the immune tolerance phase. Despite the conceptual definition and clinical diagnostic criteria for this phase, it is difficult to accurately diagnose the true immune tolerance phase. Therefore, we should pay attention to the clinical evaluation and interpretation of the immune tolerance phase and understand the clinical situations in which antiviral treatments should be considered. (*Korean J Gastroenterol* 2022;79:156-160)

Key Words: Hepatitis B, chronic; Immune tolerance

서 론

B형간염 바이러스(HBV)에 감염된 후 급성 시기에 회복하지 못하고 6개월 이상 감염이 지속되고 B형간염 표면항원(HBsAg)이 존재하는 경우 만성 B형간염(chronic hepatitis B, CHB)으로 이환된다. CHB의 자연 경과는 B형간염 외피항원(HBeAg) 양성 여부, HBV의 증식 상태, 환자의 면역 반응의 정도와 그에 따른 간세포 손상 및 간섬유화의 진행 양상에 따라 여러 임상 단계들(면역관용기, HBeAg 양성 면역활동기, 면역비활동기, HBeAg 음성 면역활동기, HBsAg 소실기)로 나누어진다.¹ 이와 같은 임상 단계의 구분은 HBV에 의한 질병의 진행 여부와 예후를 예측하고 현재 사용 가능한 CHB의

치료 환경에서 치료 시작을 결정하는 데 도움을 준다.

면역관용기는 HBeAg 양성 및 매우 높은 HBV DNA 상태에 비해 ALT가 지속적으로 정상 수준을 유지하는 시기를 특징으로 하고, 장기간 추적 평가에서 양호한 예후를 보였던 이전 연구 결과들과 현시점에 사용 가능한 항바이러스 치료의 제한적 효과로 인하여 항바이러스 치료 없이 경과 관찰이 권고되고 있다.¹⁻⁴

그러나, 최근 면역관용기의 임상적 특성을 가진 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 유의한 간섬유화 진행이 확인되거나, 면역관용기의 임상적 특징을 가지고 있어 항바이러스 치료를 받지 않은 환자가 항바이러스 치료를 받은 면역활동기 환자들보다 간세포암의 위험성이 높았다는 연구 결과들이 나

Received March 28, 2022. Revised April 9, 2022. Accepted April 11, 2022.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2022. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 윤기태, 50612, 양산시 물금읍 금오로 20, 양산부산대학교병원 간센터

Correspondence to: Ki Tae Yoon, Liver Center, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mujeum-eup, Yangsan 50612, Korea. Tel: +82-55-360-2362, Fax: +82-55-360-1736, E-mail: ktyoon@pusan.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8580-0239>

Financial support: This study was supported by a 2022 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

Conflict of interest: None.

오면서 면역관용기라도 항바이러스 치료를 고려해야 할 필요성이 제기되었다.^{5,6} 반면, 면역관용기 환자 946명을 대상으로 시행한 국내 다기관 후향적 추적 관찰 연구(관찰 기간 중간값 63.6개월)에서 10년 누적 간세포암의 발생률은 1.7%로 매우 낮았고, 엄격한 기준에 따라 정의된 면역관용기 환자는 여전히 항바이러스 치료가 필요하지 않다는 의견도 있다.⁷ 본고에서는 면역관용기를 정의하는 평가 기준을 다시 살펴보고 임상적 평가에서 주의해야 할 점들과 항바이러스 치료를 고려해야 하는 임상 상황들을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 기존 CHB 진료 가이드라인에서 면역관용기의 정의

CHB의 자연 경과 중 면역관용기 시기는 ‘관용’이라는 단어의 사전적 의미와 같이 HBV의 활발한 증식은 있으나 이에 대응하는 면역반응은 거의 없는 상태로 임상적으로는 HBeAg 양성이면서 HBV DNA가 매우 높지만 ALT가 지속적으로 정상이며 간조직 소견에서 섬유화가 없거나 경미한 시기로 정의된다.

각 지역별 간학회에서 권고하는 CHB 진료 가이드라인에서 면역관용기를 정의하는 임상적 기준에 조금씩 차이가 있다 (Table 1). 2018년 대한간학회 CHB 진료 가이드라인에서는 HBeAg 양성, 매우 높은 HBV DNA ($\geq 10^7$ IU/mL), 지속적으로 정상 ALT (남자 34 U/L, 여자 30 U/L) 및 간생검에서 염증 및 섬유화가 없는 것을 기준으로 하였다.¹ 2015년 아시아-태평양간학회 CHB 진료 가이드라인에서는 면역관용기를 일정한 수치의 HBV DNA 및 ALT 기준으로 정의하기보다는 조직학적 간질환 진행이 없는 상태로 평가하는 것이 더 중요하다고 기술하였다. 2017년 유럽간학회 CHB 가이드라인에서는 면역관용기라는 용어 대신 ‘HBeAg 양성 만성 감염(HBeAg positive chronic infection)’이라는 용어를 사용하였으며, 이것은 면역관용기에도 HBV DNA가 사람의 유전자로 통합되고(HBV-DNA integration) 간세포의 클론증식(clonal hep-

atocyte expansion)이 확인되어 간세포암의 발생과정이 시작될 가능성의 의미를 포함하고 있다. HBeAg 양성 만성 감염의 임상적 기준은 HBeAg 양성, HBV DNA $>10^7$ IU/mL, 정상 ALT (<40 U/L) 및 간질환이 없거나 경미한 상태로 정의하였다.³ 2018년 미국간학회 CHB 진료 가이드라인에서는 면역관용기를 HBeAg 양성, 매우 높은 HBV DNA ($\geq 10^6$ IU/mL), 정상 ALT (남성 35 U/L, 여성 25 U/L) 및 간섬유화가 없는 상태로 정의하였다.²

2. 면역관용기 임상적 평가의 어려움

CHB의 자연 경과에 있는 여러 임상 단계들은 각 단계마다 다양한 기간을 가질 수 있고 연속적이지 않으면서 각 단계를 평가하는 임상 요소가 일치되어 나타나지 않을 수 있다. 따라서, 실제 임상 환경에서 면역관용기와 유사한 임상 특징을 가지는 면역활동기 환자의 경우 항바이러스 치료 없이 장기 추적 관찰하면서 간질환이 진행하여 간경변증 및 간세포암이 발생할 가능성이 있다. 면역관용기를 정의하는 임상적 특징은 젊은 연령, 매우 높은 HBV DNA 및 정상 ALT가 지속적으로 유지되는 것이지만 각각을 정의하는 명확한 기준 수치가 정해져 있지 않아 실제 임상에서는 면역관용기를 정확하게 진단하는 것에 어려움이 있다.

1) 나이

전형적인 면역관용기 환자는 일반적으로 젊은 나이를 특징으로 한다. 주산기에 감염된 경우 HBV 특이 T세포 면역을 포함한 면역반응이 나타나는 시기까지 긴 시간 지속되기도 한다.⁸ 면역관용기에 합당한 임상 소견을 보이더라도 나이가 많은 경우 진행된 간섬유화가 동반된 경우가 있다.⁵ CHB 진료 가이드라인에서는 임상적으로 면역관용기의 특성이 있어도 30-40세 이상의 연령에서는 간조직검사 또는 비침습적 검사를 이용하여 유의한 간섬유화 진행 여부를 평가하도록 권고하고 있다.^{1,2,4} 특히, 유럽간학회 CHB 진료 가이드라인에서는 근거 및 권고 수준이 낮기는 하지만 면역관용기라도 30세 이

Table 1. Clinical Characteristics of the Immune Tolerance Phase in Chronic Hepatitis B as Per the Guidelines

Guideline	Term	Age	HBeAg	HBV DNA	ALT	Fibrosis
KASL ¹	Immune tolerance	-	Positive	Very high ($\geq 10^7$ IU/mL)	Normal (<34 U/L for males, <30 U/L for females)	None/minimal
APASL ⁴	Immune tolerance	<30	Positive	$>20,000$ IU/mL	Persistently normal	No fibrosis
AASLD ²	Immune tolerance	-	Positive	Very high (typically $>10^6$ IU/mL)	Normal or minimally elevated ALT (<30 U/L for males, <25 U/L for females)	No fibrosis
EASL ³	HBeAg-positive chronic HBV infection	-	Positive	$>10^7$ IU/mL	Normal (<40 U/L)	None/minimal

KASL, Korean Association for the Study of the Liver; APASL, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver; AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; EASL, European Association for the Study of Liver Disease; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase.

상의 연령에서는 항바이러스치료 시작을 고려해 볼 수 있다고 권고하였다.³

2) HBV DNA

면역관용기는 활발한 바이러스 증식을 특징으로 한다. 면역활동기로 전환되면 HBV DNA 감소 양상이 나타날 수 있다. 대한간학회 및 유럽간학회 CHB 진료 가이드라인에서는 HBV DNA 10^7 IU/mL 이상을 면역관용기의 기준으로 하고 있다.^{1,3} 미국간학회의 가이드라인에서는 10^6 IU/mL 이상을 면역관용기의 기준으로 하고 있으나 이 경우 면역활동기의 일부 환자가 면역관용기로 잘못 분류될 위험성이 있다.² 유의한 간염유화 진행의 증거가 없으면서 HBV DNA $>20,000$ IU/mL이고 ALT ≤ 40 U/L 기준을 만족하는 한국인 CHB 환자 946명을 대상으로 장기간 자연 경과의 변화를 살펴본 연구에서 476명이 지속적으로 면역관용기가 유지되었으며 HBV DNA $>10^7$ IU/mL이 면역관용기를 예측하는 유의한 독립 인자 중 하나로 확인되었다.⁷ 또한, 임상적으로 면역관용기의 특성인 HBeAg 양성, 정상 ALT를 보이는 환자에서 HBV DNA가 10^7 IU/mL 이상으로 매우 높은 경우에 비하여 상대적으로 낮은 혈청 HBV DNA 농도를 보이는 경우 간세포암 등 관련 합병증 위험이 높다는 연구 결과들을 보면 HBV DNA가 10^7 IU/mL 미만인 경우에는 면역관용기가 아닌 면역반응으로 바이러스 증식이 억제되기 시작한 HBeAg 양성 면역활동기로 판단하는 것이 적절할 수 있겠다.^{6,9}

3) ALT

지속적으로 정상 ALT가 유지되는 것은 면역관용기의 중요한 특징이지만, 실제 임상에 적용할 때의 어려움은 ALT의 정상 상한치에 대한 일관된 기준이 없다는 점이다. 대한간학회는 만성 B형간염 환자에서 간질환 관련 사망률이 증가하기 시작하는 ALT (남성 <34 U/L, 여성 <30 U/L)를 정상 ALT의 기준으로 사용하고 있다.¹⁰ 미국간학회 CHB 가이드라인에서는 남성 30 U/L, 여성 25 U/L, 유럽 및 아시아-태평양간학회 가이드라인에서는 남성과 여성 모두 40 U/L 미만을 정상 ALT 기준으로 하고 있다. 그러나 지속적으로 정상 ALT가

유지되었던 HBeAg 양성 간염 환자의 10%에서 유의한 간염유화가 있었던 연구도 있고,¹¹ 만성 B형간염 이외의 음주, 비만, 약물 등 다른 임상 요인들에 의해서도 ALT 수치는 변화할 수 있어 임상적 해석에 주의가 필요하다.

4) 간염유화

면역관용기는 간염유화의 진행이 없는 것을 특징으로 하는 시기로 HBV DNA 및 ALT가 면역관용기에 합당한 소견을 보이더라도 간염유화가 이미 진행된 경우라면 진정한 면역관용기로 평가할 수 없다. CHB 진료 가이드라인에서는 HBeAg 양성 CHB 환자에서 면역관용기와 면역활동기 사이의 임상적 평가가 모호한 경우에는 비침습적 검사 또는 간조직검사를 통한 간염유화 평가를 고려하도록 권고하고 있다(Table 2).¹⁻⁴ 침습적 검사인 간조직검사를 일상 진료에서 이용하기에는 제한점이 있어 최근에는 비침습적으로 혈청표지자를 이용하거나 순간탄성도를 측정하여 간염유화를 평가 방법들을 사용하고 있다. 혈청표지자를 이용하는 방법에는 AST와 혈소판 수를 이용하여 계산하는 AST to platelet ratio index (APRI)와 나이, AST, ALT 및 혈소판 수를 이용하여 계산하는 Fibrosis-4 (FIB-4) index가 있고, 순간탄성도 측정법은 간염유화 스캔을 사용하며 측정할 수 있다.¹²⁻¹⁴ 아시아-태평양간학회 CHB 가이드라인에서는 APRI >1.5 또는 liver stiffness >8 kPa에서 유의한 간염유화의 동반 가능성을 고려하도록 하였고, 국내 메타분석 연구에서 간염유화 스캔 검사의 F2 진단의 기준값은 7.8 kPa이었다.^{4,15}

3. 면역관용기 시기의 항바이러스제 치료 및 고려사항

1) 항바이러스 치료 없는 경과 관찰의 이유

면역관용기 시기의 항바이러스 치료에 대해 대한간학회, 아시아-태평양간학회, 유럽간학회 및 미국간학회의 진료 가이드라인에서는 공통적으로 권고하는 점은 전형적인 면역관용기의 경우에는 항바이러스제 치료를 고려하지 않는다는 것이다. 이와 같은 권고의 배경에는 CHB의 자연경과에 대한 과거 연구를 살펴보면 지속적으로 면역관용기에 있었던 환자들은

Table 2. Clinical Situations Requiring Fibrosis Assessment in the Chronic Hepatitis B Immune Tolerance Phase

Guideline	Clinical situations
KASL ¹	Age ≥ 30 -40 years old, HBV DNA $<10^7$ IU/mL, or borderline ALT value of ULN range
APASL ⁴	Age >35 years old, persistently elevated ALT or family history of HCC or cirrhosis
AASLD ²	Age >40 years old or ALT $>$ ULN
EASL ³	Biochemical and HBV markers reveal inconclusive results

KASL, Korean Association for the Study of the Liver; APASL, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver; AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; EASL, European Association for the Study of Liver Disease; HBV, Hepatitis B virus; ALT, Alanine aminotransferase; ULN, Upper limit of normal; HCC, Hepatocellular carcinoma.

간조직의 염증이 없거나 경미하였으며, 장기간의 추적 평가에서도 기저치에 비해 간섬유화가 진행되지 않고 임상적으로 간경변증으로 진행이나 간세포암이 발생하지 않고 양호한 예후를 보였다는 점에 있다.¹⁶ 최근 면역관용기 특성을 보이는 한국인 CHB 환자 946명을 대상으로 장기간 자연 경과의 변화를 살펴본 연구에서 10명(1.1%)의 간세포암 발생 환자가 확인되었으며, 10년 누적 간세포암의 발생률은 1.7%로 매우 낮았고, 엄격한 기준에 따라 정의된 면역관용기 환자는 항바이러스 치료가 필요하지 않을 수 있다는 의견을 제시하였다.⁷

또한, 양호한 자연경과에 비교해 면역관용기 환자에서 현재 사용 가능한 CHB 치료제들의 항바이러스 치료 효과(HBeAg 혈청전환율 및 바이러스 반응률)는 제한적이다. 면역관용기 환자를 대상으로 entecavir 8주 투약 후 entecavir와 peginterferon 40주 병용 투약 후 96주에 확인된 치료 효과는 HBeAg 혈청전환율과 함께 HBV DNA <1,000 IU/mL에 이른 환자는 3% 뿐이었다.¹⁷ 면역관용기 환자를 대상으로 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 192주 투약 후 확인된 치료 효과는 HBV DNA <69 IU/mL인 환자는 54.7%, HBeAg 혈청 전환 비율은 4.8%였다.¹⁸ 뿐만 아니라, TDF를 중단한 일부 환자는 모두 4주 이내 HBV DNA 2,000 IU/mL 상승하였으며, 50%에서 ALT 상승이 동반되었다.¹⁹ 이와 같이 제한된 치료 효과와 관련하여 장기간 약제 투약 필요성, 낮은 약제 중단 가능성, 약제 비용 및 약제 부작용의 동반 가능성을 고려하여 면역관용기 시기에는 항바이러스제 치료를 권고하지 않고 있다.¹⁻⁴

2) 항바이러스 치료 고려의 이유

면역관용기의 정의나 임상적 평가 기준에도 불구하고 실제 임상에서는 HBeAg 양성인면서 높은 HBV DNA, 정상 ALT가 유지되는 환자에서 간질환의 진행을 경험하게 된다. 국내에서 시행된 후향적 연구에서 HBeAg 양성인면서 최소 12개월 이상 높은 HBV DNA 및 정상 또는 약간 상승한 ALT 상태가 지속된 환자의 60%에서 유의한 간섬유화가 확인되었고, 홍콩의 연구에서는 35세 이상의 HBeAg 양성, 정상 ALT 환자의 37%에서 간섬유화 스캔으로 평가된 진행된 간섬유화가 확인되었다.^{5,10}

면역관용기의 임상 특성을 가지고 있으면서 항바이러스 치료를 받지 않은 413명과 면역활동기로 항바이러스제 치료를 시행 받은 1497명을 대상으로 한 후향적 코호트 연구에서도 치료를 받지 않은 면역관용기 환자군에서 오히려 간세포암의 발생 위험이 높았다.⁶ 또한, 면역관용기에서 항바이러스 치료를 받은 87명과 항바이러스 치료 없이 경과 관찰한 397명을 비교한 연구에서 치료를 받지 않은 환자들의 기저 간기능이 더 좋았으나 간경변증, 간세포암 발생 위험은 항바이러스 치료를 시행한 환자군에서 더 낮았다고 보고되었다.²⁰

면역관용기에 항바이러스 치료를 시작하는 전략에 대해 Markov 모델을 이용하여 비용-효과를 분석하였을 때 항바이러스 치료 지연에 따른 간세포암 발생, 간질환 진행 및 그로 인한 사회적 소실 비용 등을 고려하면 면역관용기에 항바이러스 치료를 시작하는 것이 면역활동기까지 항바이러스 치료를 보류하는 것보다 비용-효과적일 수 있고 간세포암의 발생 위험도가 높아지고 약제 비용이 감소할수록 더욱 비용-효과가 향상된다는 연구가 있었다.²¹

위에서 살펴본 것과 같이 면역관용기를 임상적인 지표들로 정확히 평가하는 것에 제한이 있고 임상적으로 면역관용기로 판단되는 환자들 중 일부는 항바이러스 치료를 통하여 간질환 진행을 예방할 수 있고 비용-효과가 있을 수 있음을 시사한다. 따라서, CHB 진료 가이드라인에서는 공통적으로 연령, 혈청 HBV DNA, ALT 양상에 따라 간섬유화 진행의 평가(Table 2)하고 유의한 간섬유화가 확인되면 항바이러스제 치료를 권고하고 있다.¹⁻⁴

3) 임신

수직감염은 HBV 전파의 가장 중요한 경로이다. 임신부의 경우 수직감염 예방을 위해 출생 후 신생아 면역글로블린 주사와 순차적인 예방접종을 시행하지만, 혈청 HBV DNA가 10^6 copies/mL (200,000 IU/mL) 이상 높은 임신부는 여전히 HBV 감염 위험에 노출되어 있다.^{22,23} 임신 중반기 이후 TDF를 투여한 연구들의 메타분석 결과에서 TDF 투여가 수직감염을 유의하게 감소시키는 것으로 확인되었다.²⁴ HBeAg 양성, 높은 HBV DNA를 특징으로 하고 있는 면역관용기 시기에 있는 임신부의 경우에도 수직감염 예방을 위해 TDF 투여가 권장된다.

결론

CHB의 자연경과 중 면역관용기 시기가 가지는 중요한 임상적 의미는 HBV의 활발한 증식에도 불구하고 간세포의 손상이나 섬유화의 진행이 없거나 경미하며 예후가 양호하고, 현재 사용 가능한 항바이러스제 사용에 따른 비용과 이득을 따져볼 때 항바이러스 치료를 시행하지 않고 경과를 관찰한다는 점에 있다. 그러나, 최근 몇몇 후향적 연구들에서 면역관용기로 판단되는 임상적 특성(HBeAg 양성, HBV DNA 상승, ALT 정상)으로 치료를 시행하지 않고 경과를 관찰한 환자 중에서도 상대적으로 나이가 많거나, HBV DNA가 낮은 경우 유의한 섬유화의 진행, 간세포암 발생의 위험이 존재함이 확인되었다. 이는 면역관용기에 대한 기존의 개념적 정의 및 임상적 진단 기준에도 불구하고, 실제 임상에서는 진정한 면역관용기를 정확하게 진단하는 것에 어려움이 있을 수 있으며,

임상적으로 면역관용기로 판단되는 환자들 중 일부는 항바이러스 치료를 통하여 간질환 진행 및 간세포암 발생을 예방할 수 있음을 시사한다. 향후 면역관용기를 정의하는 임상적 기준 및 항바이러스 치료의 적절한 적응증 탐색을 위한 추가 연구들이 필요하다.

REFERENCES

1. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
4. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
5. Park JY, Park YN, Kim DY, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels. *J Viral Hepat* 2008;15:615-621.
6. Kim GA, Lim YS, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-952.
7. Lee HA, Lee HW, Kim IH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:196-204.
8. Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637-645.
9. Sinn DH, Lee JH, Kim K, et al. A novel model for predicting hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase levels. *Gut Liver* 2017;11:528-534.
10. Shim JJ, Kim JW, Oh CH, et al. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: a large national cohort study. *Liver Int* 2018;38:1751-1759.
11. Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:227-233.
12. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
13. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-36.
14. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013;1:19-26.
15. Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
16. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
17. Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, et al. Combination of entecavir/peginterferon Alfa-2a in children with hepatitis B e antigen-positive immune tolerant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2019;69:2326-2337.
18. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-1248.
19. Wong VW, Hui AJ, Wong GL, et al. Four-year outcomes after cessation of tenofovir in immune-tolerant chronic hepatitis B patients. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:347-352.
20. Chang Y, Choe WH, Sinn DH, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. *J Infect Dis* 2017;216:1407-1414.
21. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. *Gut* 2021;70:2172-2182.
22. Liu CP, Zeng YL, Zhou M, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med* 2015;54:711-716.
23. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
24. Lee YS, Lee HS, Kim JH, et al. Role of tenofovir disoproxil fumarate in prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus from mother to child: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med* 2021;36:76-85.