

만성 B형 간염 환자에서 라미부딘 치료에 대한 반응 예측 인자

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 소아과학교실

김준성* · 박상규 · 정진영

Predictors of Response to Lamivudine Treatment in Children with Chronic Hepatitis B

Joon Sung Kim*, Sang Kyu Park and Jin Young Jeong

Department of Pediatrics, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Lamivudine, an oral nucleoside analogue, is a potent inhibitor of hepatitis B virus (HBV) replication. The decision to initiate therapy should be based on variables which are predictive of lamivudine-induced HBeAg loss. The aim of this study was to identify the predictive factors of responsiveness to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B. Lamivudine, 3 mg/kg/day (maximum, 100 mg/day), was given to 39 children with chronic HBV infection for more than 6 months. We retrospectively analyzed the effects of baseline factors on virologic response, which was defined as the loss of HBeAg and HBV DNA after cessation of therapy. Univariate and multivariate analyses examined the effects of lamivudine treatment, age, gender, duration of treatment, previous interferon therapy, maternal HBsAg state, baseline alanine aminotransferase (ALT) and HBV DNA level. Serum HBeAg and HBV DNA became negative in 20 (51.3%) out of 39 children at the time of cessation of lamivudine treatment. In the univariate analysis, higher baseline ALT and lower HBV DNA level were independently associated with a favorable response to lamivudine treatment ($p < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that elevated baseline ALT was the best independent predictor of response to lamivudine treatment ($p < 0.05$). Virologic response of lamivudine could be expected in the half of children with chronic HBV infection. Children with elevated pretreatment ALT levels were most likely to respond to lamivudine treatment.

Keywords: Chronic Hepatitis B; Lamivudine; Child

서론

B형 간염 바이러스(HBV)는 전세계적으로 약 350만의 인구가 감염되어 있는 것으로 알려져 있고,¹ 우리나라에서는 성인의 5.7%, 6~17세 소아의 2.6%, 5세 이하의 학동기전 아동에서는 0.9%가 감염되어 있다.²⁻⁴ 1983년 이후에 B형 간염에 대한 백신이 널리 보급됨에 따라서 HBsAg 양성률

은 현저히 감소하는 추세에 있지만 아직까지도 HBV 감염은 소아 간질환의 주요 원인 중의 하나가 되고 있으며, 주산기에 HBV에 감염된 영아들이 나중에 만성 감염으로 진행될 확률이 90% 이상인 것으로 알려지고 있고,⁵ 만성 B형 간염 환자의 일부는 간경변이나 간세포 암으로 진행하게 된다.⁶ 따라서 소아기 만성 B형 간염에서는 지속적인 추적 관찰을 통해서 적절한 치료 시기를 놓치지 않는 것이 중요하며, 특히 우리나라와 같은 HBV 유행지역에서는 더욱 그 중요성이 강조되고 있다.

소아기 만성 B형 간염의 치료제는 알파-인터페론(α -Interferon)과 라미부딘(Lamivudine)이 널리 사용되고 있고, 그 치료 목표는 일반적으로 HBeAg 음전(HBeAg과 HBV DNA의 소실) 혹은 HBeAg 혈청 전환(HBeAg과 HBV DNA의 소실과 함께 anti-HBeAb의 생성)으로 삼고 있다. 인터페론은 상승된 ALT 수치 소견을 보이는 만성 B형 간염 환자에서 치료 반응이 약 30~40%에 이르는 것으로 알려져 있고,^{7,8} 인터페론 치료에 대한 반응의 예측 인자로 제시된 것으로는 치료 전의 낮은 혈청 HBV DNA 농도와 높은 혈청 alanine aminotransferase (ALT) 수치 등이 잘 알려져 있다.^{8,9}

뉴클레오사이드 유도체인 라미부딘은 인터페론과는 달리 경구용 제제로 투약이 간편하고 장기 사용에도 부작용이 거의 없다는 장점 때문에 최근에 널리 사용되고 있는 치료제로서, HBV의 역전사 효소에 경쟁적으로 작용하여 HBV의 증식을 억제함으로써 HBV DNA의 소실, 혈청 ALT 수치의 정상화, HBeAg의 혈청 전환 등을 유도할 뿐만 아니라 간내 염증과 섬유화도 호전시키는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 그러나 라미부딘의 장기간 투여에 따른 YMDD 돌연변이 빈도의 증가로 인하여 1년 치료시에 약 15~30%의 내성 발현율을 보이고, 3년 후에는 50%까지 증가한다.¹¹ 따라서 라미부딘 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자들을 미리 확인하고 이를 토대로 치료 대상을 결정하는 것이 임상적으로 매우 중요하다.

현재까지 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료에 대한 반응 예측 인자로 제시되고 있는 것들에는 치료 전 혈청 ALT 치, 혈청 HBV DNA, 여자, 라미부딘 치료 기간, 간염의 조직학적 활성도 등이 있다.^{5,12-19} 그러나 아직까지 국내에서는 소아들을 대상으로 하여 라미부딘 치료의 반응 예측 인자들에 대한 체계적인 연구 결과들이 많지 않은 실정이다. 이에 저자들은 만성 B형 간염 환아들을 대상으로 라미부딘의 치료 효과를 분석하고 치료 전의 혈청 ALT, HBV

DNA 등을 포함한 관련 인자들 중에서 어떤 인자들이 양호한 치료 반응을 예측할 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2006년 12월까지 울산의대 울산대학교 병원 소아청소년과에서 만성 B형 간염으로 진단되어 라미부딘 치료를 받은 환자 39명(남아 26명, 여아 13명)을 대상으로 하였다. 이들은 모두 HBsAg, HBeAg, HBV DNA가 6개월 이상 양성하였고, Anti-HCV 항체 음성, 혈청 ceruloplasmin은 정상이었다. 라미부딘 치료 시작 시점의 환아들의 연령은 1세에서 18세로 평균 7.3세였으며, 중앙값은 7세였다. 치료 종료 후의 추적관찰 기간은 8개월에서 45개월이었으며, 평균 추적 관찰 기간은 18개월이었다.

2. 방법

대상 환아들에게 라미부딘을 3 mg/kg 용량(최대 100 mg)으로 매일 1회 경구 투여하였고, 총 6개월 이상 치료 후에 HBeAg과 HBV DNA의 음전을 보인 환아들을 반응군(responder group)으로, HBV DNA만 음전되거나 두 값 모두 음전이 없었던 환아들을 비반응군(non-responder group)으로 정의하여 분류하였다.

대상 환아의 성별, 연령, 수직 감염으로 추정할 수 있는 모친의 HBsAg 보유 유무를 확인하였고, 치료 전후의 혈청 alanine aminotransferase (ALT)과 HBV DNA의 변화 추이를 조사하였고, B형 간염 상태의 표지자로서 HBsAg, anti-HBs Ab, HBeAg, anti-HBe Ab를 측정하였고, 치료 종결시의 반응을 분석하였다.

라미부딘 치료에 대한 반응 예측 인자로 상정한 치료 시작시의 연령, 성별, 라미부딘 치료 기간, 이전의 인터페론 치료 유무, 모친의 HBsAg 유무, 혈청 ALT, HBV DNA 등을 단변량 분석하였고, 이 단변량 분석에서 의미 있게 나온 인자들에 대하여 추가적으로 다변량 분석을 시행하였다.

3. 통계 분석

단변량 분석은 각 인자들과 치료에 대한 반응과의 관계를 평가하고자 시행하였으며 불연속형 변수에 대해서는 Fisher's exact test와 chi-square (χ^2) test를, 연속형 변수에 대해

서는 Student's t-test를 시행하였다. 단변량 분석에서 통계학적으로 의미있는 결과를 나타낸 반응 예측 인자들에 대해서 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하여 라미부딘의 치료에 대한 반응에 영향을 미치는 요인들을 확인하였다. 모든 자료는 p값이 0.05 미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였고 통계 처리는 윈도우용 통계 프로그램 SPSS (Version 12.0, Chicago, IL)를 이용하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

라미부딘 치료를 받은 39명의 대상 환자 중에서 HBeAg과 HBV DNA의 음전을 보인 반응군은 20명(51.3%)이었고, 비반응군은 19명(48.7%)이었다. 치료 반응군의 연령은 6.8 ± 3.2 세이었고, 남아가 12명, 여아가 8명이었다. 비반응군의 연령은 8.8 ± 4.1 세이며, 남아가 14명, 여아가 5명이었다. 치료 시작 시점의 연령과 성별은 반응군과 비반응군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$, Table 1). 모든 대상 환자에서 라미부딘 투여에 따른 부작용은 관찰되지 않았다.

2. 라미부딘 치료 반응의 예측 인자 분석

치료 시작시의 연령, 성별, 라미부딘 치료 기간, 이전의 인터페론 치료 유무, 모친의 HBsAg 유무, 혈청 ALT, HBV DNA 등의 변수들을 이용하여 단변량 분석을 시행한 결과 치료 전 혈청 ALT 치와 HBV DNA 농도가 통계적으

로 유의하였다. 즉 치료 전 혈청 ALT 치가 높을수록, 그리고 혈청 HBV DNA 농도가 낮을수록 HBeAg 음전율이 높았다($p < 0.05$, Table 1).

단변량 분석에서 의미 있게 나온 치료 전 혈청 ALT 치와 HBV DNA 농도를 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 치료 전 혈청 ALT 치가 HBeAg 음전, 즉 라미부딘 치료 반응의 가장 중요한 예측 인자였다($p < 0.05$, Table 2). 치료 전 혈청 ALT 치가 정상 상한치의 5배 이상인 군은 정상치의 5배 이하인 군에 비해 25배 정도(Odds ratio=25.5, $p < 0.001$)의 매우 높은 HBeAg 음전율을 보였고, 치료 전 혈청 HBV DNA 농도가 50 pg/ml 미만으로 낮은 군은 50 pg/ml 이상인 군에 비해 6배 정도(Odds ratio=6.29, $p=0.019$)의 HBeAg 음전율을 보였다. 그 외에 라미부딘 치료 기간, 이전의 인터페론 치료 유무, 모친의 HBsAg 유무 등의 인자들은 치료 반응에 대하여 통계학적으로 유의하지 않았다.

치료 반응군에서 HBV DNA의 음전에 걸린 기간은 평균 0.7개월이었고, HBeAg의 음전에 걸린 기간은 평균 6.9개월이었다. HBeAg 음전에 걸린 기간에서 치료 전 혈청 ALT 치가 정상 상한치의 2배~5배인 경우에 8.6 ± 4.6 개월, 정상 상한치의 5배 이상인 경우 6.3 ± 3.6 개월로 혈청 ALT 치가

Table 1. Baseline characteristics of patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B

Factors	Responders (n=20)	Non-responders (n=19)	p value
Age (years)	6.8 ± 3.2	8.8 ± 4.1	0.101
Gender (M : F)	12:8	14:5	0.501
Baseline ALT (IU/L)	288.0 ± 171.9	121.0 ± 70.4	< 0.001
Baseline HBV DNA (pg/ml)	28.0 ± 44.6	121.4 ± 177.5	0.037
Duration of treatment (mo)	17.1 ± 5.9	22.3 ± 10.8	0.072
Previous interferon therapy	9	10	0.752
Maternal HBsAg	13	10	0.523

Values are mean \pm SD. HBV, hepatitis B virus; mo, month

Table 2. Odds ratios of virologic response for potential predictive factors in multivariate analysis

Factors	Odds ratio*	95% CI	p value
Baseline ALT (IU/L)			< 0.001
$\leq 2 \times \text{ULN}$	1.0	—	—
$> 2 \sim \leq 5 \times \text{ULN}$	0.19	0.04 ~ 0.77	0.02
$> 5 \times \text{ULN}$	25.5	4.29 ~ 151.32	< 0.001
Baseline HBV DNA (pg/ml)			0.072
< 50	6.29	1.37 ~ 28.85	0.019
50 ~ 200	0.19	0.03 ~ 1.07	0.065
> 200	0.28	0.02 ~ 2.97	0.342

CI, confidence interval; ULN, upper limit of normal; HBV, hepatitis B virus. *Each odds ratio is adjusted for other variables in the table.

Table 3. Time to HBeAg loss according to pretreatment ALT level

	HBeAg loss (mo)	p value
$\leq 2 \times \text{ULN}$	—	—
$> 2 \sim \leq 5 \times \text{ULN}$	8.6 ± 4.6	—
$> 5 \times \text{ULN}$	6.3 ± 3.6	0.26
Overall	6.9 ± 3.9	

Values are mean \pm SD. mo, month; ULN, upper limit of normal

높을수록 HBeAg이 일찍 음전되는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다($p > 0.05$, Table 3).

고 찰

라미부딘은 소아 만성 B형 간염 환자의 일부에서 안전하고 효과적인 치료로 입증되어 왔다. 그러나 Jonas 등²⁰의 임상 연구에 의하면, 라미부딘 치료 1년 후에 만성 B형 간염 환자의 23% 만이 적절한 치료 반응을 보인 것으로 나타났다. 또한 라미부딘 치료가 HBV DNA를 억제하고 혈청 ALT 치를 정상화시키기는 하지만, 장기간 투여하는 경우에는 약제 내성 변이형 발생이 급증하여 바이러스 복제가 왕성하게 일어나고 일부 환자에서는 간기능이 급격히 악화되기도 하는 등의 문제점이 대두되고 있다.^{16,21} 이러한 이유들 때문에 라미부딘에 대하여 양호한 치료 반응을 보일 것으로 예측할 수 있는 인자들을 미리 확인하여 적절한 치료 대상을 선택하는 것이 임상적으로 매우 중요하다.

인터페론과는 달리 라미부딘 치료의 반응 예측 인자에 대한 연구는 그다지 많지 않은 실정이고 보고자에 따라 차이가 있다. 성인을 대상으로 한 연구들을 살펴보면, Chien 등¹²은 치료 전 ALT 치가 HBeAg 혈청 전환의 가장 강력한 예측 인자라고 하였고, Perillo 등¹³은 메타 분석을 통해 치료 전의 ALT 치와 조직학적 활성도가 HBeAg 음전을 예측할 수 있는 가장 중요한 예측인자이고 치료 전 ALT 치가 HBeAg 음전에 미치는 영향은 동양인과 서구인이 비슷하다는 결론을 보고하였다. 그리고 국내에서 송 등¹⁷의 연구에 의하면 여자, 상승된 혈청 ALT 치, 낮은 혈청 HBV DNA가 라미부딘 치료의 반응 예측 인자였고, Kweon 등¹⁸은 높은 치료 전 혈청 ALT 수치와 조직학적 간염 활성도가 가장 중요한 반응 예측 인자라고 하였다. 한편 소아를 대상으로 한 연구는 성인에 비해 많지 않은 실정인데, Hom 등⁵은 북미, 남미, 유럽의 297명의 소아들을 대상으로 하여 무작위, 이중맹검 방법을 통한 다기관 연구에서 치료 전 혈청 ALT 치와 조직학적 활성도가 높을수록 라미부딘 치료에 가장 잘 반응한다고 하였고, Hagmann 등¹⁹은 높은 치료 전 ALT 치, 낮은 혈청 HBV DNA 농도, 치료 시작시의 연령 및 바이러스 억제의 특정 수준 등이 HBeAg 음전과 밀접한 관계가 있으며 이런 특정 수준까지의 바이러스 억제에 실패할 때는 내성 발현과 관계된다고 하였다.

본 연구에서는 라미부딘을 12개월 이상 투여했을 때

HBV의 증식이 비교적 효과적이고 신속하게 억제되었다. 전체 대상 환자의 51.3%에서 반응을 보여 약 절반에서 치료 반응을 기대할 수 있었고, HBV DNA의 소실은 치료 시작 후 1개월 이내에 신속히 이루어졌고 HBeAg의 소실은 치료 시작 후 약 7개월에 이루어졌다. 여러 인자들 중에서 높은 치료 전 혈청 ALT 치, 낮은 혈청 HBV DNA 농도 등 2가지 인자가 중요한 반응 예측 인자로 나왔는데, 그 중에서 다인자 분석을 통해서 치료 전 혈청 ALT 치가 라미부딘 치료의 반응, 즉 HBeAg 음전과 혈청 전환을 예측할 수 있는 가장 중요한 예측 인자로 밝혀졌다. 그 외의 여러 인자들, 즉 환자의 성별, 치료 시작시의 연령, 이전의 인터페론 치료 유무, 라미부딘 치료 기간, 모친의 HBsAg 유무 등은 반응군과 비반응군 사이에 의미 있는 차이가 없어서 반응 예측 인자가 될 수 없었다.

본 연구를 포함한 여러 연구에서 라미부딘 치료의 주요 반응 예측 인자로 제시되고 있는 치료 전 혈청 ALT 치의 상승은 면역세포의 면역반응에 의한 간세포의 파괴에 의해 나타나는 결과이므로 혈청 ALT 치는 환자의 HBV에 대한 면역세포의 면역반응 정도를 반영한다고 볼 수 있다. 따라서 높은 혈청 ALT 치를 보이는 환자들은 면역반응이 높아서 HBV의 cccDNA가 있는 간세포가 빨리 제거되어 라미부딘의 치료 효과가 높은 것으로 생각되며,^{12,14} 이는 라미부딘의 HBV 증식에 대한 지속적인 억제 효과에 있어서 HBV에 대한 면역반응의 역할이 중요함을 다시 한 번 확인하는 것이다. 아울러 라미부딘은 HBV의 증식을 억제할 뿐만 아니라 HBV의 양 자체를 감소시켜 면역세포의 낮은 면역반응을 회복시키는 면역 증강 효과도 보이는 것으로 알려져 있다.²²

본 연구에서 단변량 분석 결과 낮은 치료 전 혈청 HBV DNA 농도를 갖는 환자에서 라미부딘 치료 반응이 양호한 결과를 보였지만, 다변량 회귀분석을 통해 다른 인자들을 보정한 후에는 혈청 ALT 치와는 달리 통계적인 유의성이 떨어지는 결과를 보였다. 이러한 차이를 보이는 이유는 명확하지는 않지만 라미부딘이 직접적인 항바이러스 뉴클레오사이드 유도체로서 HBV 증식을 강력히 억제하는 효과 때문인 것으로 추측되고 있다.¹³

주산기 혹은 소아기 초기에 감염된 환자에서 연령은 자연적인 HBeAg의 혈청 전환률을 결정하는 매우 중요한 인자로 알려져 있다.²³ 대개 혈청 ALT 상승이 선행한 후에 자연적인 혈청 전환이 15~30세 사이에 가장 많이 이루어지는데, Lee 등²⁴에 의하면 ALT 치가 정상 상한치의 5배 이상

이고 HBV DNA 농도가 5×10^8 copies/ml 미만인 환아에서는 치료 없이도 B형 간염이 시작된 지 3년 이내에 자연적인 HBeAg 제거가 일어나게 된다. Hagmann 등¹⁹의 연구에서도 비반응군에 비해서 반응군의 연령이 의미있게 높았다. 그러나 이와는 달리 본 연구에서는 치료 시작시의 연령에서 반응군과 비반응군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이 외에도 반응 예측 인자로 제시되는 것 중에서 라미부딘 치료 기간이 길어질수록 혈청 전환율이 증가하는 것으로 잘 알려져 있는데,¹¹ 라미부딘은 새로 생성되는 HBV DNA의 합성은 억제할 수 있지만 간세포의 핵 내에 존재하는 HBV의 cccDNA에는 영향을 미치지 못하며 HBV에 감염된 간세포의 소멸 반감기는 간내 염증 정도에 따라 10~100일 정도로 1년 이상의 치료에도 불구하고 감염된 간세포의 10% 정도는 잔존하는 것으로 알려져 있어서 cccDNA가 제거될 때까지 1년 이상의 치료 기간이 필요하다.²⁵ 그러나 앞에서 기술한 것처럼 라미부딘 치료 기간이 길어질수록 약제 내성 변이형 바이러스의 발생률이 급격히 증가하고 내성이 생긴 환자에서 임상 양상이 악화되기도 하고²¹ 장기간 투여에 따른 경제적인 비용도 문제가 된다. 본 연구에서는 환자의 성별, 라미부딘 치료 기간 뿐만 아니라 이전의 인터페론 치료 유무, 모친의 HBsAg 유무 등의 인자들 모두 치료 반응에 의미있는 영향을 주지 못하였다.

본 연구는 대상 환자 수가 적었고 후향적 분석이었으며 치료 전에 조직 검사를 시행하지 못하였으며, 추적 관찰 기간이 길지 못하다는 점 등이 제한적이었다. 치료 반응의 예측 인자에 대한 보다 명확한 규명과 YMDD 돌연변이 등 내성 발현과 치료 반응의 지속성, 재발률 등에 관하여 알아보기 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 한 장기적인 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구에서는 소아청소년기 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료시에 환자의 절반 정도에서 치료 효과를 기대할 수 있었고, 상승된 치료 전 혈청 ALT 수치와 낮은 혈청 HBV DNA 농도가 라미부딘에 대한 양호한 치료 반응을 예측할 수 있는 인자였으며, 그 중에서 치료 전 혈청 ALT 치가 가장 중요한 반응 예측 인자였다. 이와 같은 정보는 라미부딘 치료 시에 보다 더 정확한 환자 선택을 포함하여 효율적인 치료 지침을 마련하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

References

1. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-32.
2. Joo KR, Bang SJ, Song BC, Youn KH, Joo YH, Yang S, et al. Hepatitis B viral markers of Korean adults in the late 1990s: survey data of 70,347 health screeners. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:642-52.
3. Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1535-9.
4. Choe YH, Seo JK, Yun JH, Lee HS. Recent changes in prevalence of hepatitis B viral markers in preschool children in Seoul, 1995. *Korean J Pediatr Soc* 1996;39:1254-9.
5. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:441-5.
6. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-6.
7. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-95.
8. Lok AS. Alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B virus infection in children and oriental patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(Suppl 1):S15-7.
9. Narkewicz MR, Smith D, Silverman A, Vierling J, Sokol RJ. Clearance of chronic hepatitis B virus infection in young children after alpha interferon treatment. *J Pediatr* 1995;127:815-8.
10. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
11. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
12. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology* 1999;30:770-4.
13. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-94.
14. Liaw YF. Management of patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:406-8.
15. Yao GB. Management of hepatitis B in China. *J Med Virol* 2000; 61:392-7.
16. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.

17. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: efficacy, predictive factors for response and relapse rate after treatment. *Korean J Med* 2000;58:386-91.
18. Kweon YO, Kang KH. Pretreatment ALT level and histologic activity as predictors of HBeAg loss in lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2004;10:31-41.
19. Hagmann S, Chung M, Rochford G, Jani M, Trinh-Shevrin C, Sitnitskaya Y, et al. Response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:1434-40.
20. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
21. Honkoop, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
22. Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-75.
23. Chang MH. Chronic hepatitis virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:541-8.
24. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-60.
25. Zeuzem S, de Man RA, Honkoop P, Roth WK, Schalm SW, Schmidt JM. Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. *J Hepatol* 1997; 27:431-6.