

라미부딘과 아데포비어에 순차 내성을 보인 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘/아데포비어 병합요법의 항바이러스 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

서현주 · 박문경 · 이향이 · 광금연 · 고광철 · 백승운 · 유병철 · 이준혁

Antiviral Efficacy of Lamivudine/Adefovir Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Patients with Resistance to Lamivudine and Adefovir Consecutively

Hyun Joo Suh, M.D., Moon Kyung Park, M.D., Hyang Ie Lee, M.D.,
Geum Yeon Gwak, M.D., Kwang Cheol Koh, M.D., Seung Woon Paik, M.D.,
Byung Chul Yoo, M.D., and Joon Hyeok Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background/Aims: The aim of this study was to elucidate the antiviral efficacy of lamivudine (LMV)-adefovir (ADV) combination therapy in chronic hepatitis B patients who showed resistance to LMV and ADV consecutively. **Methods:** A retrospective review was performed in eighteen patients with chronic hepatitis B who developed virologic breakthroughs during LMV-ADV sequential mono-therapy and treated with LMV-ADV combination therapy. **Results:** The median duration of follow up was 17 months (range, 6-27) after the start of LMV-ADV combination therapy. Mean HBV DNA level in log₁₀ IU/mL was 6.08±0.95, 4.05±1.66, 3.17±1.58, 3.18±2.16, and 2.35±1.52 at 0, 3, 6, 12, and 24 months, respectively. Sixteen patients (88.9%) showed HBV DNA reduction below detection limit (<20,000 IU/mL). HBeAg seroconversion was observed in one patient (7.1%) after 8 months of combination therapy. Virologic breakthrough occurred in only one patient after 21 months of combination therapy. Viral rebound occurred in two patients at 12 months and 14 months of combination therapy. Normalization of serum ALT was achieved in twelve patients (66.7%). Primary non-response was observed in two cases (11.1%). **Conclusions:** LMV-ADV combination treatment was effective in 88.9% of patients with resistance to LMV and ADV in a short-term follow up. It may be applied as a bridge therapy until another effective antiviral regimen becomes available. (*Korean J Gastroenterol* 2009;53:305-310)

Key Words: Hepatitis B, Chronic; Drug therapy, Combination; Lamivudine; Adefovir

서 론

만성 B형 간염의 치료에서 주 목적은 B형 간염 바이러스

(hepatitis B virus, HBV)를 지속적으로 억제하고 간질환의 경과를 호전시키는 것이다.^{1,2} 라미부딘(lamivudine, LMV)과 아데포비어(adeфовir, ADV)는 강력한 항바이러스 제제로

접수: 2008년 12월 18일, 승인: 2008년 12월 27일
연락처: 이준혁, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 소화기내과
Tel: (02) 3410-3409, Fax: (02) 3410-3849
E-mail: liverjhlee@skku.edu

Correspondence to: Joon Hyeok Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center,
50, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-3849
E-mail: liverjhlee@skku.edu

HBV의 역전사효소(reverse transcriptase)에 작용하여 바이러스의 증식을 효과적으로 억제한다. 이들 두 약제는 단독치료만으로 바이러스 억제뿐 아니라 만성 B형 간염 환자의 생화학, 조직학적인 상태를 호전시키는 것으로 알려져 있다.^{2,3} 그러나 LMV이나 ADV와 같은 항바이러스제를 장기간 투여하였을 때 약제내성이 문제가 된다.⁴ LMV의 경우 첫 1년째에 20%, 4년째에는 70%의 환자에서 내성이 발생한다. ADV는 LMV와 교차내성이 없으며 LMV 내성 바이러스에서도 효과적이다.^{5,6} 처음 항바이러스 치료를 받는 환자에서 ADV에 대한 내성 발생빈도는 1년째 0%, 2년째 3%로 매우 낮은 것으로 알려져 있지만 LMV 내성이 이미 존재하는 환자에서 ADV 내성발생은 1년째 10-18%, 2년째 25%로 상대적으로 높다.^{6,7} LMV과 ADV에 모두 내성을 보이는 경우 최근 entecavir나 tenofovir의 사용이 효과적이라고 보고되어 있다.⁸⁻¹⁰ 그러나 tenofovir는 아직 FDA 허가 임상 시험이 진행 중인 약물이고 entecavir는 2007년 이후에 사용이 가능하게 되었다. 따라서 2007년 이전에는 LMV과 ADV에 모두 내성을 보이는 경우 LMV과 ADV의 병합치료가 많이 이용되었는데 이러한 병합치료의 효과에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 이에 저자 등은 LMV과 ADV에 순차 내성을 보인 환자군에서 LMV-ADV 병합치료 시 항바이러스 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 3월부터 2007년 3월까지 삼성서울병원에서 LMV 투여 중 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)을 보였고 ADV 단독으로 대체하여 투여한 후 역시 바이러스 돌파현상을 보였던 18예의 의무기록을 분석하였다. 전체 18예 중 LMV에 대한 내성 바이러스가 확인된 경우는 16예였고 2예에서는 바이러스 돌파현상은 확인되었으나 내성 바이러스 검사는 시행되지 않았다. ADV 단독으로 대체하여 치료하던 중 바이러스 돌파현상이 있었던 시점에서 ADV 내성 바이러스 검사는 18예 중 6예에서 시행되었고 이들 모두 ADV에 대한 내성 바이러스가 발견되었다. LMV과 ADV에 대한 내성 바이러스 검사는 HBV reverse transcriptase gene에 대한 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭 후 직접 염기서열 측정법(direct sequencing assay)을 이용하였다.

2. 방법

병합치료 24개월 동안 3개월마다 시행된 HBV DNA의 역가와 ALT의 변화, HBeAg의 혈청전환 여부를 조사하였고 항바이러스 효과의 판정은 미국간학회(The American Asso-

ciation for the Study of Liver Disease, AASLD)의 지침을 따랐다.¹¹ HBV DNA 역가가 20,000 IU/mL 미만으로 감소한 경우 바이러스 반응(virologic response)이 있는 것으로 정의하였고 병합치료 기간동안 HBV DNA 역가가 2 log₁₀ IU/mL 이상 감소하지 않는 경우는 일차치료 실패(primary non-response)로 하였다. 바이러스 돌파현상은 바이러스 반응에 도달한 이후 HBV DNA의 역가가 1 log₁₀ IU/mL을 초과하여 증가하는 경우로 하였고 바이러스 반등(viral rebound)은 DNA역가가 20,000 IU/mL 이상으로 다시 증가하는 경우로 하였다. HBV DNA의 정량은 민감도가 0.5 pg/mL인 Digene hybrid capture assay II system (Diagene, USA)을 사용하였으나 2006년 11월 이후에는 민감도가 12 IU/mL인 real-time PCR (COBAS TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, USA)이 이용되었다. 따라서 2006년 11월 이전 검사에서 0.5 pg/mL 미만으로 Digene hybrid capture assay II system에서 역가가 산출되지 않았던 값은 0.5 pg/mL로 간주하여 24,312.5 IU/mL로 환산하였고 Taqman test에서 12 IU/mL 미만으로 검출되지 않을 경우 12 IU/mL로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

전체 18예의 연령 중앙값은 51세(범위, 24-62)였고 남:여의 비는 14 : 4였다. 대상환자 중 만성간염이 7예, 간경변증은 11예(비대상 3예)였고, HBeAg 양성은 14예, HBeAg 음성은 4예였다. ADV 단독으로 대체투여 후 바이러스 돌파현상이 발생하기까지 기간의 중앙값은 18개월(범위, 6-26)이었고 병합투여 시작 후 추적기간의 중앙값은 17개월(범위, 6-27)이었다. ADV에 대한 바이러스 돌파현상이 발생한 시점에서 HBV DNA의 평균역가는 6.09 log₁₀ IU/mL (표준편차, ±0.95)였고 혈청 ALT의 평균값은 167.78 IU/L (표준편차, ±154.65)였다. LMV 내성 돌연변이가 확인된 16예 중 5예는 rtM204I, 5예는 rtM204I/rtL180M의 혼합형이었고 3예는 rtM204V/rtL180M 혼합형, 2예는 rtM204I/rtM204V/rtL180M의 혼합형이었다. YMDD 변이 바이러스가 있었지만 그 아형이 밝혀지지 않은 경우도 1예가 있었다. ADV 내성 바이러스가 확인된 6예의 경우 rtA181V가 3예였고 rtA181T가 1예, rtN236T와 rtA181V/rtN236T의 혼합형이 각각 1예씩 있었다 (Table 1). ADV에 돌파현상을 보였을 때 시행되었던 6예의 내성 바이러스 검사에서 LMV에 대한 내성 바이러스는 검출되지 않았다.

2. 병합투여 후 경과

바이러스 반응이 있었던 16예 중 바이러스 반등이 있었던

2예를 포함한 7예와 일차치료 실패를 보인 2예 중 1예는 병합치료 도중에 entecavir로 약제를 교체하였다. 바이러스 돌

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Lamivudine-Adefovir Combination Therapy

	Total (n=18)
Age in years, median (range)	52 (24-62)
Male:Female	14:4
Median duration of follow-up in month (range)	17 (6-27)
Liver disease	
Chronic hepatitis B	7
Liver cirrhosis, compensated	8
Liver cirrhosis, decompensated	3
Prior ADV therapy in months, median (range)	18 (6-26)
HBeAg (%)	
Positive	14 (77.8)
Negative	4 (22.2)
Log ₁₀ HBV DNA IU/mL, mean (\pm SD)	6.09 (\pm 0.95)
Serum ALT in IU/L, mean (\pm SD)	167.78 (\pm 154.65)
Genotypic resistance to LMV	16*
rtM204I	5
rtM204I/rtL180M	5
rtM204V/rtL180M	3
rtM204I/rtM204V/rtL180M	2
Genotypic resistance to ADV	6
rtA181V	3
rtA181T	1
rtN236T	1
rtA181V/rtN236T	1

* One of these patients was revealed to have genotypic resistance to lamivudine but subtype of YMDD mutation had not been identified.

ADV, adefovir; LMV, lamivudine.

과현상이 있었던 1예를 포함하여 병합치료를 효과가 있었던 9예와 역시 일차치료 실패였지만 ALT가 100 IU/L 미만으로 유지되었던 1예를 포함한 10예는 병합치료를 계속하였다(Fig. 1). 전체 18예의 평균 HBV DNA는 0, 3, 6, 12, 24개월에 6.08 ± 0.95 , 4.05 ± 1.66 , 3.17 ± 1.58 , 3.18 ± 2.16 , 2.35 ± 1.52 log₁₀ IU/mL였고 첫 3개월에 DNA의 감소가 가장 현저하였으며 이후 24개월까지 서서히 감소하였다(Fig. 2). 혈청 ALT는 평균 167.78 ± 154.65 IU/L에서 첫 3개월에 73.35 ± 47.95 IU/L로 급격히 감소하였고 15개월까지 39.50 ± 24.48 IU/L로 서서히 감소하였다(Fig. 3). 바이러스 반응을 보였던 16예 중 6예는 12 IU/mL 미만으로 Taqman test에서 검출되지 않을 정도로 HBV DNA가 감소하였다. 3예는 첫 6개월에 DNA 감소 차가 2 log₁₀ IU/mL 미만이었으나 병합치료를 계속 시행하였고 각각 15개월, 16개월 22개월에 DNA가 20,000 IU/mL 미만으로 감소하였다. 이들 중 2예는 ALT값이 정상화 되었지만 비대칭 간경변 환자였던 1예는 6개월 후 바이러스 돌과현상과 함께 bilirubin이 상승하고 복수가 발생하는 등 급격한 간기능의 악화로 사망하였다. HBeAg 양성이었던 14예 중 2예(14.2%)에서 HBeAg의 소실이 있었으나 혈청전환은 단 1예(7.1%)에서만 일어났고 전체 18예 중 12예(66.7%)에서 혈청 ALT가 정상화되었다. 바이러스 반응을 보인 16예 중 2예는 각각 12개월과 14개월에 바이러스 반응이 있었다. 병합치료를 일차치료 실패를 보인 2예는 HBV DNA가 2 log₁₀ IU/mL 미만으로 감소하였다. 이들 2예는 모두 HBeAg 양성으로 1예는 대상 간경변, 1예는 만성간염 환자였다. 만성간염이었던 1예는 병합치료 9개월째 잇따른 ALT 증가가 있었고 entecavir로 교체투여 후 3개월에 바이러스 반응에 도달하였고 ALT도 정상으로 감소하였다. 대상 간경변 환자였던 다른 1예는 HBV DNA가 6 log₁₀ IU/mL, ALT

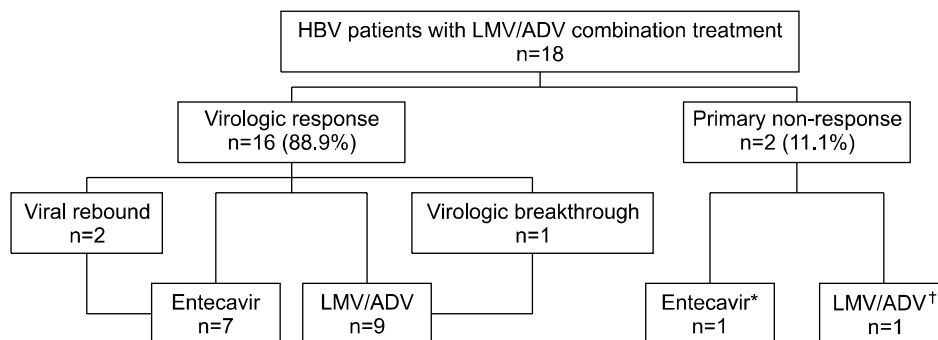


Fig. 1. A flow chart illustrating the outcome of Lamivudine-Adefovir combination therapy in HBV infected patients with sequential resistance.

* Chronic hepatitis B, fall of HBV DNA below 20,000 IU/mL and normal alanine aminotransferase levels after 3 months of entecavir therapy.

† Compensated liver cirrhosis, 5 log₁₀ IU/mL of HBV DNA and mildly elevated alanine aminotransferase levels but no compensation during LMV/ADV combination therapy for 18 months.

ADV, adefovir; LMV, lamivudine.

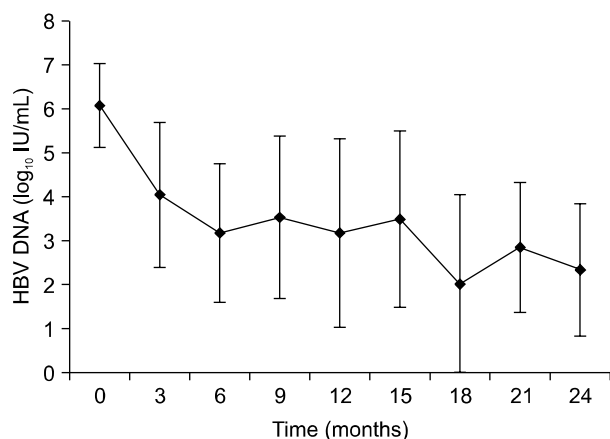


Fig. 2. Mean log changes in serum HBV DNA levels during Lamivudine-Adefovir combination therapy. HBV DNA declined rapidly at initial 3 months of combination therapy then slowly decreased throughout the observation period.

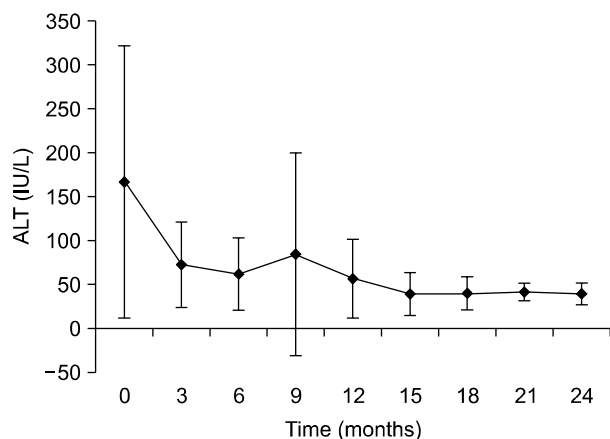


Fig. 3. Mean ALT changes in serum HBV DNA levels during Lamivudine-Adefovir combination therapy. ALT declined rapidly at initial 3 months of treatment and gradually declined throughout the observation period.

100 IU/L 미만으로 18개월까지 병합치료를 계속하였고 병합 치료 기간 동안 급격한 간기능의 악화는 없었다(Table 2, Fig. 1).

고 찰

1940년 결핵환자에서 Streptomycin의 조기내성을 막기 위해 streptomycin과 p-aminosalicylic acid의 병합치료를 시행한 이후 만성 감염성 질환에서 병합치료의 개념이 대두되었다. 이후 Delta trial은 후천 면역결핍증(human immunodeficiency virus, HIV)환자에서 두 약제의 병합치료가 단독치료를 순차적으로 시행한 것보다 내성방지 측면에서 보다 우월하다는 것을 증명하였고 보다 최근에는 삼제병합요법이 HIV의 표

Table 2. Clinical Course of Lamivudine-Adefovir Combination Therapy

HBV DNA undetectable ($<20,000$ IU/mL)	16/18 (88.9%)
3 rd month	5
6 th month	5
9 th month	2
12 th month	1
24 th month	3
Normalization of serum ALT (<40 IU/mL)	12/18 (66.7%)
3 rd month	5
6 th month	2
9 th month	2
12 th month	3
24 th month	0
HBeAg seroconversion	1/14 (7.1%)
Virologic breakthrough	1/16 (6.3%)
Viral rebound	2/16 (12.5%)
Primary non-response	2/18 (11.1%)

ADV, adefovir; LMV, lamivudine.

준치료로 자리매김하였다.¹² 서론에서 언급한 바와 같이 HBV의 경우에도 LMV 단독치료를 장기간 시행하였을 때 LMV 내성의 발생빈도는 5년에 70%에 다다를 정도로 높고 ADV로 교체한 후에도 ADV에 대한 내성발현이 2년에 25%로 처음부터 ADV를 쓴 경우보다 높다고 알려져 있다.⁵⁻⁷ 이러한 연속 단독 요법(sequential monotherapy)은 약제 내성 발생을 조장함으로써 다약제내성 바이러스가 출현할 수 있다. 그러나 현재까지 HBV에서 서로 다른 작용기전을 가지는 항바이러스제의 병합치료가 단독치료에 비해 우월하다는 증거는 충분하지 않다.¹²⁻¹⁶ LMV 내성에 관여하는 돌연변이는 대부분 YMDD변이(rtM204V/I)에 의한 것이며 ADV 내성에 관계하는 유전자는 rtN236T가 대표적이다. 이들은 서로 교차내성이 없어 ADV에 내성이 생기더라도 LMV으로 치료가 가능하다.^{16,17} LMV 내성 변이 유전자와 ADV 내성 변이 유전자가 같은 유전체(genome)에 존재한다면 병합치료의 효과는 제한적이겠지만 다른 유전체에 존재한다면 두 약제의 병합치료는 각각의 내성 바이러스에 유효할 수 있다. 그러나 in vitro 연구에서는 LMV과 ADV의 순차치료가 병합치료를 시행한 결과 발생한 내성 바이러스의 조합은 LMV 내성균의 경우 ADV에 ADV 내성균은 LMV에 각각 효과가 있다고 하더라도 이들 약제의 병합치료에 대한 감수성은 현저히 낮다고 보고하였다.¹⁸ 다른 in vivo study에서는 항바이러스제를 순차적으로 사용한 결과 약제내성이 확인된 6명의 환자들의 혈청으로 각각의 내성 유전자가 같은 유전체 내에 위치하는지를 알아보기 위한 clonal analysis를 시행하여 215

개의 clone 중 183개(85%)에서 내성 유전자가 동일 유전체 내에 존재함을 밝혔다.¹⁹ 이것은 두 약제의 병합치료를 할 경우 각각의 약제에 대해 순차내성을 지닌 HBV를 효과적으로 억제할 수 없음을 시사하지만, 증례수가 매우 적어 일반화하기 어렵고 이들 중 LMV와 ADV의 순차치료 및 병합치료를 시행하였던 3예는 모두 간이식을 시행 받은 환자로 면역억제제의 사용이 다약제 내성 바이러스의 출현에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 우리나라의 한 임상연구에서 LMV와 ADV에 순차내성이 있는 14명의 환자 중 10명의 환자를 대상으로 LMV-ADV 병합치료의 효과를 후향 분석한 결과에 의하면 전체 10예 중 3예에서만 DNA 역가가 10^5 copies/mL 미만으로 감소하였고 이들은 모두 HBeAg 음성이었다. 7예는 바이러스 양의 변화가 없거나 일시적 감소 후 반응을 보였고 이 중 2예는 심한 간기능의 악화가 있었다고 보고한 바 있다.²⁰ 그러나 이번 연구에서는 전체 18예의 대상 환자 중 16예(88.9%)에서 병합치료 후 DNA 역가가 20,000 IU/mL 미만으로 감소하였고 이들 중 1예에서 HBeAg의 혈청전환이 있었으며, 12예(66.7%)에서 ALT가 정상으로 감소하였다. 바이러스 반응에 도달한 16예 중 2예가 12개월과 14개월에 바이러스 반응이 있었고 심한 간기능의 악화가 있었던 경우는 단 1예로 비대상 간경변환자였다. 전체 대상환자 14예 중 간경변이 12예, 만성간염이 2예 이 중 비대상 간경변이 6예였던 타 병원의 경우와 비교하여 우리 연구에서는 간경변이 11예, 만성간염은 7예였고 비대상 간경변 환자는 3예에 불과하였다. 따라서 병합치료 시작시점에서 간기능의 정도가 치료결과에 영향을 주었을 수 있다. 한편, 우리연구에서 전체 18예의 DNA 감소량은 6개월째 가장 낮았으나 그 차이가 $2.9 \log_{10}$ IU/mL이었고 15개월까지 비교적 일정한 수준으로 유지되다가 이후에도 서서히 감소하는 추세를 보였고 바이러스 반응에 도달한 16예 중 6개월째 DNA 감소량이 $2 \log_{10}$ IU/mL 미만이었으나 이후 DNA 역가가 20,000 IU/mL 미만으로 감소하였던 3예도 있었다. 따라서 LMV와 ADV에 순차내성을 보인 환자군에서 LMV-ADV의 병합치료를 시행하였을 때 순차 내성 바이러스의 억제와 양쪽 모두에 동시 내성을 가지는 동시 내성 바이러스의 출현은 비교적 서서히 일어난다는 것을 유추할 수 있다. 결론으로, LMV와 ADV의 순차내성이 있는 만성 B형 간염 환자에서 LMV-ADV의 병합치료는 효과적일 수 있으며 다른 치료를 고려할 수 없는 상황에서 단기간 시도해 볼 수 있다.

요 약

목적: LMV와 ADV의 단독치료에 순차내성을 보인 만성 B형 간염 환자에서 LMV와 ADV의 병합투여 후 항바이러스

스 효과를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1997년부터 2007년 사이 LMV와 ADV에 순차적으로 바이러스 돌파현상을 보였던 만성 B형 간염 환자들을 대상으로 하였고, 이들 중 LMV와 ADV 병합치료를 받은 18명의 환자들을 후향 분석하였다. **결과:** LMV-ADV 병합치료 시행 후 추적관찰 기간의 중앙값은 17개월(범위, 6-27)이었다. 병합치료 0, 3, 6, 12, 24개월의 평균 DNA역가는 6.08 ± 0.95 , 4.05 ± 1.66 , 3.17 ± 1.58 , 3.18 ± 2.16 , $2.35 \pm 1.52 \log_{10}$ IU/mL였고 전체 18예 중 16예(88.9%)에서 HBV DNA의 역가가 20,000 IU/mL 미만으로 감소하였다. HBeAg의 혈청전환은 단 1예(7.1%)에서만 관찰되었고 12예(66.7%)에서 혈청 ALT가 정상화되었다. 병합치료 12개월과 14개월째 바이러스 반응이 있었던 환자가 2예 있었다. 혈청 ALT는 12예(66.7%)에서 정상으로 감소하였다. 일차치료 실패를 보인 경우는 2예(11.1%)가 있었다. **결론:** 이번 연구에서 LMV와 ADV에 순차적으로 내성을 보인 환자들에게 LMV-ADV 병합치료를 시행하고 단기간 추적관찰하였을 때 88.9%에서 효과가 있었다. 이는 다른 항바이러스제의 사용이 여의치 않을 때 LMV-ADV의 병합치료가 도움이 될 수 있음을 보여준다.

색인단어: 만성 B형 간염, 병합치료, 라미부딘, 아데포비어

참고문헌

- Karayiannis P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:761-785.
- Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2003;32:828-834.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.
- Yotsuyanagi H, Koike K. Drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007;42:329-335.
- Tim S, Scott B, Stetphen L. Rescue therapy for drug resistant hepatitis B: another argument for combination chemotherapy? *Gastroenterology* 2004;126:343-350.
- Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43:1385-1391.
- Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-1495.

8. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006;44:318-324.
9. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Selection of a multi-drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterology* 2006;131:1253-1261.
10. Ratzu V, Thibault V, Benhamou Y, Polynard T. Successful rescue therapy with tenofovir in a patient with hepatic decompensation and adefovir resistant HBV mutant. *Comp Hepatol* 2006;5:1.
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
12. Sasadeusz JJ, Locarnini SL, Macdonald G. Why do we not yet have combination chemotherapy for chronic hepatitis B? *Med J Aust* 2007;186:204-206.
13. Marceliin P, Asselah T. Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:920-923.
14. Mutimer D. Adefovir-lamivudine combination therapy and hepatitis B viral kinetics. *J Hepatol* 2005;43:200-202.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
16. Aloman C, Wands JR. Resistance of HBV to Adefovir Dipivoxil: a case for combination antiviral therapy. *Hepatology* 2003;38:1584-1587.
17. Augus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.
18. Brunelle MN, Jacquard AC, Pichoud C, et al. Susceptibility to antivirals of a human HBV strain with mutations conferring resistance to both lamivudine and adefovir. *Hepatology* 2005;41:1391-1398.
19. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006;44:703-712.
20. 권소영, 최원혁, 연종은 등. 라미부딘-아데포비어 sequential monotherapy에 내성을 보인 만성B형간염 환자에서 라미부딘 병합치료의 항바이러스 효과와 내성 변이 발현에 관한 연구. *대한간학회 춘계학술대회 초록집* 2006;12(suppl 3):S81.