

소아 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 치료 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아과학교실

이 은 혜 · 장 주 영 · 김 경 모

Efficacy of Lamivudine Therapy for Chronic Hepatitis B in Children

Eun Hye Lee, M.D., Joo Young Jang, M.D. and Kyung Mo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Lamivudine is known to be effective for the treatment of chronic hepatitis B in adults. However, data on lamivudine therapy in pediatrics is limited. The aim of this study was to evaluate the efficacy and durability of lamivudine therapy for chronic hepatitis B in Korean children.

Methods: A total of 44 children (27 males and 17 females, ages 6 months to 14.8 years, mean age 6.7 years) with chronic hepatitis B who received lamivudine (3 mg/kg/day, max 100 mg) for at least 12 months were enrolled. We evaluated the serum AST, ALT and serological HBV markers (HBsAg and anti-HBs, HBeAg and anti HBe, and HBV DNA) periodically. Predictive three year cumulative seroconversion rates were obtained using the Kaplan-Meier method.

Results: Twenty one (48%) of 44 children achieved seroconversion of HBeAg by three years, while 23 (42%) children did not. HBV DNA was cleared in 34 (77%) children and the serum ALT levels were normalized in 41 children (93%). The three year cumulative seroconversion rates were 60% for HBeAg, and the clearance rates were 76% for HBV DNA. Eighteen children who discontinued lamivudine after HBeAg seroconversion maintained the therapeutic response for three years (treatment duration 13~58 months mean 24 months). Viral breakthrough developed in 12 children (27%) during the therapy and the YMDD mutation was documented in 11 children (25%). The mean duration for the development of a mutation was 22.7 months. Loss of HBsAg occurred in 6 children (14%). The pretreatment ALT levels were higher in responders; however, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that lamivudine treatment had a favorable effect and durable therapeutic response in children with chronic hepatitis B. Long term follow-up and alternative therapy are warranted for those patients who do not respond to this treatment. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 11: 130~136)

Key Words: Chronic hepatitis B, Lamivudine, Seroconversion, Resistance, YMDD mutation

접수 : 2008년 7월 30일, 승인 : 2008년 9월 10일

책임저자 : 김경모, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 338-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02-3010-3390, Fax: 02-473-3725, E-mail: kmkim@amc.seoul.kr

서 론

B형 간염 바이러스는 전세계적으로 350만명 이상의 환자들에게 이환되어 있으며¹⁾ 간경화와 간세포암의 주요 원인이다. 우리나라는 B형 간염의 만연지역으로서, 과거 1980년대에는 성인의 6~12%가 B형 간염 바이러스를 보유하고 있었으나²⁾, 혈장 B형 간염 백신이 보급된 이후 HBsAg의 보유율이 감소되어 현재는 소아 연령의 유병율은 0.4~2.6%로 알려져 있다³⁾. 소아기에 만성 B형 간염은 대부분 증상이 없거나 임상경과가 가볍지만 상당수가 성인이 되어서 간경화나 간세포암으로 진행하기 때문에 소아기에 지속적인 추적 관찰을 통해 적절한 치료 시기를 놓치지 않는 것이 중요하다⁴⁾.

현재까지 소아기의 만성 B형 간염에 인정된 약제로는 인터페론 알파와 뉴클레오타이드 유사체인 라미부딘이 있다. 라미부딘은 선택적으로 바이러스의 polymerase를 억제하는 경구 약제로서 성인에서는 효과가 입증되었으나 장기간 투여하면 약제 내성이 급증하여 바이러스 복제가 왕성하게 일어나고 일부 환자에서는 간기능이 급격히 악화되기도 한다^{5,6)}. 그러나 소아에서의 라미부딘의 장기 치료 경험은 아직 부족한 실정이며, 특히 안정성 여부에 대한 연구도 매우 적다.

이에 저자들은 소아 만성 B형 간염 환자들에게서 라미부딘 치료 후 장기적인 치료 효과와 치료 지속성, 그리고 치료에 따른 내성 발현에 대해 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 1월부터 2008년 5월까지 서울아산병원 소아 청소년과에서 만성 B형 간염으로 진단받고 라미부딘 치료를 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 총 84명의 환자 중에서 HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA probe가 양성이며 12개월 이상 추적관찰했던 환자는 51명이었고 이 중 간이식 후의 신생간염(de novo hepatitis) 환자 4명과 급성 림프구성 백혈병, 신경모세포종으로 항암치료 받은 환자 3명은 대상에서 제외하였다. 대상 환자 44명은 치료 시작 6개월 이내에 면역

억제제, 스테로이드, 간독성 약제 등의 복용 병력이 없었다. 평균 치료 기간은 27개월이었으며 평균 추적관찰 기간은 35개월이었다.

2. 방법

대상 환자들에게 라미부딘을 3 mg/kg (최대 100 mg) 용량으로 매일 1회 경구 투여하였으며, 이들의 성별, 연령, 치료 전후의 ALT, 혈청 HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, HBsAg, anti HBs의 변화를 조사하였고, 치료에 반응이 없었던 환자 중 1명과 치료 중 바이러스성 독과 현상을 보인 환자 12명에 대해서는 라미부딘 내성 검사를 시행하였다.

HBeAg 혈청 전환은 혈중 HBeAg의 소실과 anti-HBe의 획득이 모두 이루어진 경우로 정의하였고, 바이러스성 독과 현상(Viral breakthrough)은 혈중 HBV DNA probe가 소실되었다가 다시 혈중에 검출되는 것으로 정의하였다. 치료 효과의 평가는 혈청 ALT의 정상화와 HBV DNA probe의 소실 및 HBeAg 혈청 전환을 모두 만족할 때 치료 반응이 있다고 정의하였다. 혈청 HBV DNA probe는 Dot Blot Hydration법을 이용하여 측정하였고, 검출 한계는 900,000 copies/mL으로, 환산하면 3.3 pg/mL과 같은 수치이다. 추적 기간 중 모든 환자들에게 약물 투여 후 부작용에 대해 문진 및 진찰을 시행하였다.

3. 통계 분석

각 인자들과 치료 반응과의 관계를 평가하고자 student's t-test를 사용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다. Kaplan-Meier법을 사용하여 누적 치료 반응을 구하였으며 통계 처리는 SPSS version 12.0을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특징

총 44명의 환자 중 남자가 27명, 여자가 17명이었고 평균 나이는 6.7세(0.5~14.8세)였다. 치료 전 ALT 값은 237 ± 399 IU/L (101~2,499 IU/L)이었고, HBV DNA는 383 ± 1280 pg/mL (3.33~8,418 pg/mL)이었다. 치료에 반응한 군은 21명이었으며, 비반응군과 비교해 보았을

Table 1. Baseline Demographics and Clinical Characteristics of Patients Treated with Lamivudine for Chronic Hepatitis B

	Total	Responder (n=21)	Non-responder (n=23)	p-value
Gender (M : F)	44 (27 : 17)	21 (13 : 8)	23 (14 : 9)	NS
Age (years)	6.7±4.5	6.5±4.7	6.8±4.4	
Pretreatment ALT (IU/L)	237±399	338±542	144±163	NS
Pretreatment HBV DNA (pg/mL)	383±1,280	157±210	593±1,740	NS

Table 2. Prevalence of Virologic and Serologic Response

	No. of patients (%)
Normalization of ALT	41 (93)
HBV-DNA (-)*	34 (77)
HBeAg (-)	25 (57)
Anti-HBe (+)	21 (48)
HBeAg (-) & HBV-DNA (-)	23 (52)
HBeAg (+) & HBV-DNA (-)	11 (25)
HBeAg (-) & HBV-DNA (+)	2 (5)
Total	44 (100)

*Dot blot hybridization method (detection limit 3.3 pg/mL).

때 치료 전 혈청 ALT 수치가 HBeAg이 혈청 전환된 환자들에서 더 높았지만(338±542 IU/L vs. 144±163 IU/L) 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 그 외에 성별과 나이, HBV DNA 농도에서도 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 치료 후 혈청 HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA 및 ALT값의 변화

총 44명의 환자 중 현재까지 HBeAg은 25명(57%)에서 음전되었으며 이 중에서 anti-HBe는 21명(48%)에서 양전되었다. HBV DNA가 음전된 환자는 34명(77%)이었으며, 41명(93%)의 환자에서 ALT가 정상화되었다. HBeAg과 HBV DNA probe 모두 음전된 환자는 23명(52%), HBV DNA만 음전된 환자는 11명(25%)이었으며, HBeAg만 음전된 환자는 2명(5%)이었다(Table 2).

HBeAg의 음전 및 anti-HBe의 양전은 각각 평균 9.0±7.8개월 및 8.1±6.0개월이 걸렸고, HBV DNA의 음전은 평균 1.7±1.9개월이 걸렸다. 치료 후 혈청 ALT가 정상화되는데 걸린 기간은 평균 6.3±7.0개월이었다(Table 3).

Table 3. Duration to Treatment Response

	Duration to treatment response (months; mean±SD)
Negative conversion of HBeAg	9.0±7.8
Positive conversion of anti-HBe	8.1±6.0
Negative conversion of HBV DNA	1.7±1.9
Normalization of ALT	6.3±7.0

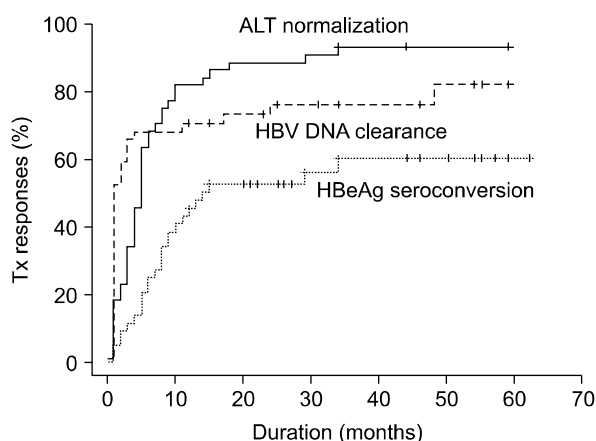


Fig. 1. Cumulative proportion of therapeutic responses including HBeAg seroconversion rates in lamivudine treated children, calculated using the Kaplan-Meier method. *Tx: treatment.

3. 치료 기간에 따른 누적 치료 반응

치료 기간에 따른 누적 치료 반응을 조사했을 때 치료 시작 1년째 82%의 환자에서 ALT가 정상화되었고, 70%의 환자에서 HBV DNA가 음전되었다. Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청 전환율은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3년째에 각각 25, 46, 53, 53, 56, 60%이었다(Fig. 1).

4. 치료 종결한 환자들의 추적 결과 vs. 치료 지속 중인 환자들의 임상 경과

치료를 종결한 환자 25명 중 혈청전환이 된 환자는 18명(72%)이었으며(치료 기간: 13~58개월, 평균 24개월), 약물 중단 후 최대 3년 동안 추적 관찰한 지금까지 이들 모두 재발 없이 혈청 전환 상태를 유지하고 있다. 19명은 아직도 치료를 지속하고 있는데 이 중 3명이 이미 혈청 전환된 상태로, 아직 12개월이 경과하지 않아 약물 지속 중이다. 10명은 혈청 전환이 되지 않은 상태로 라미부딘 치료를 지속하고 있으며, 1명을 제외하고는 혈청 ALT 수치는 정상화된 상태이다. 나머지 6명의 환자는 라미부딘 치료를 중단하고, 이차약제를 사용하고 있다.

5. 치료 중 돌파 현상 및 약제 내성 발현

치료 중 돌파 현상을 보인 환자는 12명이었고 이 중 7명의 환자에게는 라미부딘을 지속해서 사용하였으며, 5명의 환자는 이차약제를 투여하며 경과 관찰 중이다. 돌파 현상이 나타난 12명의 환자 중 10명에서 YMDD 유전자의 돌연변이가 발견되었는데, 치료에 반응이 없어 검사를 시행한 환자 중 1명에서도 YMDD 유전자의 돌연변이가 발견되어서 치료 기간 중 라미부딘 내성율은 25% (11/44)로 나타났다. 약제 내성이 나타나기까지의 평균 기간은 22.7개월이었다.

6. 학동기 전후 환자들의 치료 반응 비교

7세 미만의 환자의 HBeAg 혈청 전환율은 46% (12/26)이었고, 7세 이상 환자의 혈청 전환율은 50% (9/18)로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

그러나 HBsAg 소실은 7세 미만 환자 26명 중 6명에서 일어난 데 비해 7세 이상 환자에서는 한 명도 일어나지 않았다.

7. 부작용

라미부딘 치료 중 현재까지 특기할 만한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

소아기의 만성 간염에 인정된 약제로는 인터페론 알파와 뉴클레오타이드 유사체인 라미부딘이 있다.

인터페론 알파는 소아 만성 B형간염의 치료제로 FDA의 공인을 가장 먼저 받은 약제로서 Sokal 등⁷⁾의 대규모 무작위 비교 임상연구에서 대조군에 비해 좋은 치료 성적을 보였으며(26% vs. 11%), 국내 연구들에서도 좋은 치료 효과를 나타내었다⁸⁾. 저자들은 이전 연구에서 인터페론 알파 치료 후의 혈청학적 반응과 조직학적 호전에 대해 이미 보고한 바 있다⁹⁾. 그러나 상당수의 환자에서 발열, 피로감, 두통, 근육통, 복통, 백혈구 및 혈소판 감소증의 부작용이 있어 약물 투여시 주의를 요한다¹⁰⁾.

라미부딘은 1990년대 후반에 등장한 경구용 항바이러스제로서 혈중 HBV DNA치를 신속히 떨어뜨리고, HBeAg 혈청 전환을 촉진하며 생화학적, 조직학적 소견을 호전시키는 효과가 있다^{11~13)}. 또한 HBV DNA를 억제하는 것과 동시에 T 세포의 항바이러스 면역 반응을 회복시켜서 ALT가 정상화되고 간내 염증 및 섬유화를 호전시키며 부작용도 적은 편이다¹⁴⁾. 성인에서 라미부딘 투여 후 HBeAg 혈청 전환율은 3년째에 40%로 보고되었으며¹⁵⁾, 국내에서는 성인 519명을 대상으로 한 연구에서 4년째 혈청 전환율을 53%로 보고한 바 있다¹⁶⁾. 이에 비해 소아에서 라미부딘의 치료 효과에 대한 연구는 드문 실정이다. 2002년 Jonas 등¹⁷⁾이 소아 만성 B형 간염 환자 288명을 치료군과 대조군으로 나누어 52주 동안 각각 라미부딘과 위약을 투여한 결과 치료군의 23%, 대조군의 13%에서 혈청 전환이 이루어짐으로써 소아에서도 라미부딘이 효과적임을 보여주었다. Sokal 등¹⁾의 연구에서는 2년간 라미부딘 치료를 받은 소아 환자의 35%에서 HBeAg 혈청 전환이 일어났고 48%에서 HBV DNA가 음전되었다. 국내 소아에서의 연구를 살펴보면 최 등¹⁸⁾이 48명의 환자에게 1년 이상 라미부딘을 단독 투여하여 60%에서 HBeAg 혈청 전환이 이루어졌으며, Kaplan-Meier법에 의한 누적 혈청 전환율은 1년, 2년, 3년째에 각각 34, 68, 90%로 나타났다고 보고하였다. 한편 고 등¹⁹⁾은 60명의 소아 만성 B형 간염 환자에게 라미부딘을 투여하여 42%에서 HBeAg

의 혈청 전환, 53%에서 HBV-DNA의 음전, 88%에서 혈청 ALT의 정상화를 이루었으며, 3년째 누적 혈청 전환율은 약 70%로 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서는 44명의 환자 중 25명에서 HBeAg이 소실되었으며, 21명에서 HBeAg 혈청 전환이 이루어져 48%의 혈청 전환율을 보여, 이상의 보고와 유사한 결과를 보여주었다. 치료를 종결한 군에서 HBeAg 혈청 전환율은 72%에 달하였다. 또한 라미부딘 치료 후 1년째에 ALT치가 정상화된 환아는 82%, HBV DNA치가 음전된 환아는 70%에 달해 라미부딘이 소아 만성 B형 간염에서 HBV의 증식을 억제하고 간세포의 손상을 차단하는데 효과적이라는 것을 보여주었다.

라미부딘의 장기적 효과와 지속성에 대해서는 최근 들어 여러 연구 결과들이 발표되고 있다. 최근 Jonas 등²⁰⁾은 1년간 라미부딘 치료를 받은 소아 환자들을 2년간 추적 관찰한 결과 82%에서 HBeAg 혈청 전환 상태가 유지되었으며, 2년 이상 치료한 군에서는 90% 이상의 치료 지속성을 보였다고 보고하였다. 이와 같이 라미부딘의 장기적 효과는 치료 중단 후에도 비교적 잘 유지되지만, 장기 치료 중에는 시간이 지날수록 약제에 대한 내성 발현이 문제가 되는 것으로 알려져 있다. 홍콩에서 성인을 대상으로 한 연구에서 라미부딘 치료 후 3년째 40%의 환자에서 HBeAg 혈청 전환이 이루어졌으나, 57%에서 YMDD 돌연변이를 지닌 HBV 바이러스가 발견되었으며¹⁵⁾, 소아에서는 치료 1년째에 라미부딘 내성률이 32%로 보고된 바 있다¹²⁾. 본 연구에서는 평균 35개월 동안 치료 환자들에 대한 추적 관찰이 이루어졌으며 혈청 전환이 이루어졌던 환자 18명 중 약물 중단 이후에 재발한 경우는 한 경우도 없어서 라미부딘 치료의 지속성을 보여주었다. 그러나 44명 중 11명의 환자에서 YMDD 돌연변이가 발현되어 라미부딘 내성률은 25%로 나타나, 향후 라미부딘 내성을 가진 환자들에게서 2차 약제 사용에 대한 더 광범위한 연구가 필요하다고 본다.

라미부딘 치료 효과에 영향을 미치는 인자로는 치료 전 혈청 ALT 수치와 조직학적 활성도가 가장 중요한 예측인자로 알려져 있다^{21~23)}. Hom 등²¹⁾은 북미, 남미, 유럽의 297명의 소아들을 대상으로 한 무작위, 이중맹검 방법을 통한 다기관 연구에서 치료 전 혈청 ALT 수치와 조직학적 활성도가 높을수록 라미부딘 치료에 가

장 잘 반응한다고 보고하였으며, Robert 등²²⁾ 역시 치료 전 혈청 ALT 수치와 조직학적 활성도가 가장 중요한 예측 인자였다고 보고하였다. 치료 전 혈청 ALT 수치의 상승은 환자의 HBV에 대한 면역 세포의 반응으로 인한 간세포의 파괴를 반영하는 것이다. 따라서 치료 전 높은 혈청 ALT 수치를 보였던 환자들은 면역 반응이 높아서 HBV의 ccDNA가 있는 간세포가 빨리 제거되어 라미부딘의 치료 효과가 높은 것으로 생각된다²³⁾. 본 연구에서는 치료 전 혈청 ALT 수치가 HBeAg이 혈청 전환된 환자들에서 더 높았지만(338 ± 542 IU/L vs. 144 ± 163 IU/L), 통계적으로 유의한 결과는 얻지 못했다($p > 0.05$).

연령은 주산기에 혹은 소아기 초기에 감염된 환자에서 자연적인 HBeAg의 혈청 전환율을 결정하는 중요한 인자로 알려져 있다²⁴⁾. 최 등²⁵⁾의 연구에서, 학동기 이전의 환자들에서는 혈청 전환율이 89%로 학동기 환자의 43%에 비해 유의하게 높았고, HBsAg의 소실도 학동기 이전 환자들에서 유의하게 높게 나타났다. 본 연구에서는 7세 미만 환자 26명 중 6명에서 HBsAg 소실이 일어난 데 비해 7세 이상 환자에서는 한 명도 일어나지 않아 학동기전 환자에서 더 좋은 결과를 보였으나, HBeAg 혈청 전환율은 두 군 사이에 차이가 없었다. 본 연구는 최 등의 연구와 비교하여 치료 전 ALT 수치나 7세 전후 환자의 수에도 큰 차이가 없었으므로 환자 순응도 등에서의 차이가 치료반응률에 영향을 미쳤을 가능성이 있을 것으로 생각된다.

라미부딘 치료를 언제까지 지속해야 하는지에 대해서는 아직까지 명확히 증명된 바가 없다. 라미부딘 치료 후 HBeAg 혈청 전환율은 치료 기간이 길어질수록 증가하는 것으로 알려져 있다²⁶⁾. 라미부딘은 새로 생성되는 HBV DNA의 합성은 억제할 수 있지만 간세포의 핵 내에 존재하는 HBV의 ccDNA는 억제하지 못하기 때문에 1년 이상의 치료에도 감염된 간세포의 10% 정도는 남아 있어서 ccDNA가 제거될 때까지 1년 이상의 치료 기간이 필요한 것이다²⁷⁾. 그러나 라미부딘 치료 기간이 길어질수록 내성 변이형 바이러스의 발생률이 급격히 증가하고, 장기 투여에 따른 경제적 비용 등의 문제가 발생하게 되므로 환자 개개인의 상태에 따라 신중하게 치료 기간을 결정하는 것이 필요하다.

결론적으로, 본 연구에서 소아 만성 B형 간염 환자들

에서 라미부딘 치료는 HBeAg 혈청 전환과, HBV DNA 음전, 혈청 ALT 수치의 정상화에 효과적이었으며 약물 중단 후에도 지속적인 치료 효과를 보여 주었다.

치료 반응의 예측인자에 대한 보다 명확한 규명과, YMDD 돌연변이 등 내성 발현 예측 인자, 내성이 발현한 환자들의 치료 등에 대해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기적인 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 소아 만성 B형 간염 환자들에서 라미부딘 치료의 효과와 지속성에 대해 알아보고자 하였다.

방 법: 1998년 1월부터 2008년 5월까지 서울아산병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 진단받고 라미부딘 치료를 받은 44명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 12개월 이상 추적 관찰했던 환자들을 대상으로 발병시 성별, 연령, 치료 전후의 ALT, 혈청 HBV-DNA, HBeAg, anti HBe, HBsAg, anti HBs의 변화를 조사하였고, 치료의 지속성과 내성 발현에 대해 조사하였다.

결 과: 라미부딘 치료 후 3년 이내에 총 44명의 환자 중 21명(48%)에서 혈청 전환이 이루어졌고, 34명(77%)에서 HBV DNA가 음전되었으며, 41명(93%)에서 혈청 ALT가 정상화되었다. Kaplan-Meier법에 의한 HBeAg 누적 혈청 전환율은 3년째에 60%로 나타났다. 치료를 마친 환자 25명 중 혈청 전환된 18명의 환자 모두 약물 중단 이후 최대 3년 추적 관찰시 재발 없이 지내고 있어 라미부딘 치료 반응의 지속성을 보여 주었다. 치료 중 12명(27%)에서 돌파 현상이 나타났고, 11명(25%)에서 YMDD 돌연변이가 발견되었다. 치료 전 혈청 ALT 수치는 혈청 전환을 이룬 군에서 더 높았지만, 통계적 유의성은 없었다(338 ± 542 IU/L vs. 144 ± 163 IU/L, $p > 0.05$).

결 론: 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘 치료시 절반 정도에서 치료 효과를 기대할 수 있었다. 라미부딘의 치료 반응은 장기적으로 지속되었으며, 향후 약제 내성 돌연변이의 증가에 따른 이차 약제에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 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) 최홍재, 김영수, 박규숙, 이상인, 문영명, 강진경 등. 한국인의 B형 간염 바이러스 표식자 양성율에 관한 연구. *대한소화기학회지* 1983;15:163-71.
- 3) 백승연, 엄지현, 정기섭. 만성 B형 간염 환자에 대한 Interferon alpha 치료 결과의 장기 추적 관찰. *대한소아소화기영양학회지* 2003;6:140-51.
- 4) Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990;99:805-10.
- 5) Honkoop P, 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.
- 6) 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.
- 7) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children, a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterol* 1998;114:988-95.
- 8) 고재성, 정주영, 장자준, 서정기. 소아 만성 B형 간염의 Interferon alpha 치료 후 혈청학적, 조직학적 소견의 변화. *대한소아소화기영양학회지* 2000;3:56-62
- 9) 김경모, 홍수중, 박영서, 문형남, 홍창의, 허주령. 소아 만성 B형 간염 환자에서 Interferon alpha의 치료 효과-임상 및 조직학적 변화 소견. *소아과* 1995;38:1232-41.
- 10) 김홍권, 최보화, 김경모, 강경훈, 임인석, 최응상. 만성 B형 간염 환자에서 Interferon alpha 치료의 반응 예측 인자 분석. *소아과* 1999;43:514-9
- 11) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai AI, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61-8
- 12) 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
- 13) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon

- p>combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial.
- Gut*
- 2000;46:562-8
- 14) 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.
 - 15) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances HBe Ag seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
 - 16) 박능화, 신정우, 박종호, 방성조, 김대현, 주광로 등. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 치료 효과 및 예측인자. *대한소화기학회지* 2003;42:303-12.
 - 17) Jonas MM, Kelly DA, Mizerski JM, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
 - 18) 장유철, 조민현, 최병호. 소아 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료의 3년 누적 치료 반응과 장기 지속성. *대한소아소화기영양학회지* 2004;7:197-207.
 - 19) Koh H, Baek SY, Chung KS. Lamivudine therapy for Korean children with chronic hepatitis B. *Yonsei Med J* 2007;48:927-33.
 - 20) Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepatitis* 2008;15:20-7.
 - 21) 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.
 - 22) Robert P Perrillo, Ching-Lung Lai, Yun-Fan Liaw, Jules L. Dienstag, Eugene R Schiff, Solko W Schalm, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
 - 23) 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. *Hepatology* 1999;30:770-4.
 - 24) Chang MH. Chronic hepatitis virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:541-8.
 - 25) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon SH, et al. Long term therapeutic efficacy of lamivudine compared with Interferon alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:92-8.
 - 26) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
 - 27) 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.