

## 소아 만성 B형 간염의 Interferon Alfa 치료 후 혈청학적, 조직학적 소견의 변화

서울대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

고재성 · 정주영 · 장자준<sup>1</sup> · 서정기

### Serological and Histological Changes after Interferon Alfa Therapy in Children with Chronic Hepatitis B

Jae Sung Ko, M.D., Ju Young Chung, M.D., Ja-Joon Jang, M.D.<sup>1</sup>  
and Jeong Kee Seo, M.D.

Departments of Pediatrics and <sup>1</sup>Pathology, Seoul National University Medical School,  
Seoul, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and histologic changes of interferon-alfa therapy on chronic hepatitis B virus infection in children.

**Patients and Methods:** Thirty five children aged 3~16 years who were seropositive for HBV DNA, HBsAg and HBeAg were enrolled. Interferon-alfa 2a (3.4 MU/m<sup>2</sup>) were given for 6 months. Serologic markers of viral replication was evaluated 1 year after therapy. Post treatment liver biopsy was performed in 18 patients who showed serologic response.

**Results:** Serum HBeAg and viral DNA became negative in 22 (63%) of treated children at 12 months after therapy. Serum aminotransferase levels normalized in all of the responders and HBsAg became negative in one responder. Horizontal transmission, serum aminotransferase levels more than twice normal, and active inflammation on liver biopsy were predictive factors for response to interferon therapy. Periportal piecemeal necrosis, lobular activity, portal inflammation, fibrosis, and total histologic activity index were reduced in responders.

**Conclusion:** In children with chronic hepatitis B, interferon alfa promotes loss of viral replication and improves aminotransferase. Serologic response is associated with improvement in hepatic histology. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 3: 56~62**)

**Key Words:** Hepatitis B, Interferon Alfa, Child

## 서 론

B형 간염 바이러스(HBV)는 세계적으로 높은 이환율 및 사망률을 보이는 만성 간질환의 원인이며, 주산기에 감염된 소아의 90%, 1~5세에 감염된 소아의 30%가 만성 보균자가 된다고 알려져 있다. 우리나라에서는 비교적 일찍 간염백신이 개발되어 1983년 이후부터 혈장 B형 간염백신이 널리 접종되기 시작하였으며, B형 간염예방의 중요성이 점차 인식됨에 따라 근래에는 많은 수의 어린이들이 예방접종을 받고 있다<sup>1)</sup>. 그 결과 국내 HBsAg의 보유률은 소아에서 0.4~2.6%<sup>2~4)</sup>로 감소하는 추세이지만, 아직까지 주산기 감염에 의한 소아 만성 간염이 서구에 비해 많은 편이다.

소아의 만성 B형 간염은 성인기에 간경변 또는 간암으로 진행될 수 있는데, interferon alfa는 바이러스의 증식을 억제시켜 간 조직의 괴사 및 염증의 활동성을 감소시켜 간경변이나 간암으로의 진행을 막을 수 있다. 성인에서 interferon-alfa 치료를 통해 HBeAg의 음전이 30~50% 정도의 환자에서 이루어진다고 알려져 있다<sup>5~7)</sup>. 소아 만성 B형 간염에서 interferon-alfa 치료시 HBeAg의 음전율은 18~50%<sup>8~10)</sup>로 성인과 비슷한 것으로 보고되고 있다. 국내 소아에서 interferon alfa 치료 효과에 대한 연구는 많지 않다<sup>11~13)</sup>. 또한 만성 B형 간염의 간 손상 정도는 생화학적 검사소견만으로 평가할 수 없고 간조직 검사가 필요한데<sup>14)</sup>, 치료전후의 조직학적 소견의 변화에 대한 연구는 그 대상 환자수가 적었다<sup>11)</sup>. 이에 저자들은 소아 만성 B형 간염 환자를 대상으로 interferon-alfa 치료의 효과와 추적 간생검이 가능하였던 환자에서 인터페론 치료 후 조직학적 소견의 변화에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1995년 1월부터 1997년 7월까지 서울대학교병원 소아과에 내원하여 6개월 이상 HBsAg, HBeAg 및 HBV-DNA가 양성이고 간기능 검사상 이상을 보인

42명을 대상으로 recombinant interferon alfa 2a (Alphaferon, 제일제당; Intermax alfa, LG 화학; Green alfa, 녹십자)를 3~6 MU(평균 3.4 MU/m<sup>2</sup>)의 용량으로 주 3회 피하 주사로 6개월간 투여하였다. 치료 종료 후 6개월 이상 외래관찰이 가능했던 환자는 35명이었다. 남아 24명, 여아 11명이었고, 치료 시작시 평균 연령이 13세(3~16세)였으며 추적 관찰기간은 12~28개월로 평균 18개월이었다. 혈액검사는 치료 시작 전에, 치료 후 4주간은 매주, 이후 치료기간 동안 1개월 간격으로 시행하였고 치료 종결 후에는 3개월 간격으로 시행하였다. HBsAg, HBeAg, anti-HBe는 radioimmunoassay로 측정하였으며 HBV DNA는 probe를 이용한 direct blot hybridization 방법(Abbott Laboratories, North Chicago, IL)으로 측정하였다. 치료 시작 12개월내에 HBV DNA 및 HBeAg의 음전이 관찰될 때 interferon에 반응이 있는 군으로 분류하였다.

반응군 중 18명에서 interferon alfa 치료 12개월 이후 추적 간생검이 시행되었고 이를 동일한 병리과 의사가 환자에 대한 정보 없이 numerical system에 따라서 판독하였다. 판독은 Knodell's scoring system을 이용하여 histological activity index (HAI)<sup>15)</sup>를 구하였다. 간맥 주위의 괴사는 정도에 따라 관찰되지 않은 경우 0점에서 다소 염성 괴사가 있는 경우 10점까지, 간 소엽내의 활성도는 간세포의 변성 혹은 괴사의 정도에 따라 관찰되지 않는 경우 0점에서 심한 경우 4점까지, 간맥 염증은 염증세포의 침윤에 따라 관찰되지 않는 경우 0점에서 심한 경우 4점까지로 하였다. 섬유화는 각각 0점에서 간경변의 경우 4점까지로 scoring 하였다.

통계는 SAS 6.01을 이용하여 Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test로 분석하였다.

## 결 과

### 1. 치료전 검사소견

치료전 alanine aminotransferase (ALT)치는 215±182 IU/L이었고, 대상 환아 35명 중 26명(74%)가 정상의 2배인 100 IU/L 이상이었다. 치료전 HBV

DNA는  $29.3 \pm 45.6$  pg/mL이었는데 1명만이 100 pg/mL 이상이었다. 치료전 간조직 검사에서 total HAI는  $7.1 \pm 3.4$ 이었고 섬유화 점수는  $1.4 \pm 0.8$ 이었다. 어머니가 HBsAg 양성이어서 주산기 감염이 의심되는 경우는 13명(37%)에서 관찰되었다.

## 2. 치료성적

대상 환자 총 35명에서 17명(49%)이 치료 시작 6개월 이내에 HBV DNA의 음전을 보였다. 치료 시작 12개월 이내에 22명에서 HBV DNA 및 HBeAg의 음전을 보여 interferon에 대한 반응률은 63%이었다. 치료 시작 12~18개월 사이에 3명이 더 음전을 보여 18개월 추적 관찰기간동안 모두 25명(71%)에서 HBV DNA 및 HBeAg의 음전이 관찰되었다. 반응군 22명 중 17명(77%)은 치료 시작 후 3개월 이내에 HBV-DNA의 음전을 보였다. HBeAg의 음전은 치료 시작 6개월까지 반응군 22명 중 15명(68%)에서 보였다. HBeAg 음전시기의 중앙값은 20주이었고 재발은 없었다. 반응군은 혈청 ALT치가 치료 시작 12개월에 18명에서 정상이었고, 추적 관찰기간동안 모두 정상으로 감소하였다. HBsAg의 음전은 반응군 중 1명에서 관찰되었다.

## 3. 치료반응 예후인자

어머니가 HBsAg 양성인 경우가 반응군의 14%,

비반응군의 85%에서 관찰되어 주산기 감염이 치료 반응의 나쁜 예후인자이었다( $p=0.001$ ). 치료전 ALT치가 100 IU/L 이상인 경우가 반응군의 86%, 비반응군의 54%에서 관찰되어 치료전 ALT가 정상의 2배 이상일 때 치료 반응이 좋았다( $p<0.05$ ). 연령 및 성별, 치료전 HBV DNA에 따른 반응의 차이는 없었다(Table 1).

치료전 간조직소견 중에서 간맥주위 괴사와 간맥의 염증이 심할수록 치료반응이 좋았고( $p<0.05$ ), 소엽내 활성도, 섬유화, total HAI에 따른 반응의 차이는 없었다(Table 2).

## 4. 부작용

인터페론 치료 중에 발생한 부작용으로는 발열을 포함한 인플루엔자같은 증상(92%), 우울증(6%), 구토와 복통같은 소화기 증상(27%), 탈모(6%), 백혈구감소(6%), 단백뇨(3%) 등이 관찰되었으나 모두 회복되었다. 발열은 대개 치료 초기에 나타났으며 해열제 사용으로 조절이 되었고 경과에 따라 수 일만에 소실되었다. 부작용 때문에 용량을 감소하여 치료를 완결한 경우가 2명에서 있었다.

## 5. 인터페론 치료 후 간 조직 소견의 변화

반응군 18명에서 치료 후 추적 간생검이 시행되었다. 치료전과 비교하여 치료 후에 간맥주위 괴사, 소엽내 활성도, 간맥내 염증, total HAI가 현저히 감소하였고( $p=0.0001$ ), 간섬유화도 유의하게 감

**Table 1.** Predictive Factors of Response to Interferon Alfa Therapy

Analyzed parameters	Responders (n=22)	Nonresponders (n=13)
Sex (M/F)	15/7	9/4
Age (yr)	$13 \pm 4$	$13 \pm 2$
Mothers with HBsAg*	3/22 (14%)	11/13 (85%)
Initial ALT>100 IU/L <sup>†</sup>	19/22 (86%)	7/13 (54%)
Initial serum HBV DNA (pg/mL)	$21.1 \pm 25.2$	$41.0 \pm 66.9$

\* $p=0.001$ , <sup>†</sup>  $p<0.05$

**Table 2.** Histologic Predictors of Response to Interferon Alfa Therapy

Histologic parameters	Responders (n=22)	Nonresponders (n=13)
Periportal necrosis*	$2.7 \pm 1.0$	$1.7 \pm 1.1$
Lobular activity	$1.5 \pm 0.9$	$1.8 \pm 1.0$
Portal inflammation*	$2.4 \pm 1.0$	$1.5 \pm 1.0$
Fibrosis	$1.4 \pm 0.8$	$1.4 \pm 0.9$
Total HAI	$8.2 \pm 2.8$	$6.3 \pm 3.4$

\* $p<0.05$ , HAI: histological activity index

**Table 3.** Changes in the Histological Scores in Paired Liver Biopsy Specimens after Interferon-alpha Therapy

Histologic parameters	Pre-treatment	Post-treatment
Periportal necrosis*	2.6±0.9	0.7±0.8
Lobular activity*	1.7±1.0	0.8±0.4
Portal inflammation*	2.3±1.1	0.4±0.5
Fibrosis <sup>†</sup>	1.2±0.6	0.7±0.5
Total HAI*	7.8±2.7	2.7±1.4

HAI: histological activity index, \*p=0.0001, <sup>†</sup> p=0.02

소하였다(p=0.02)(Table 3).

### 고 찰

B형 간염 바이러스 감염과 관련된 간손상은 대부분 면역기전에 의하며 interferon 치료는 바이러스의 단백합성을 억제하여 증식을 억제하고 세포독성 T-림프구의 활성을 증가시키는 면역조절 작용이 있는 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. Interferon의 치료 반응은 HBeAg과 HBV DNA의 음전율을 근거로 하여 바이러스 증식이 소실되는 것으로 정의한다. 성인의 경우 HBeAg의 소실이 치료를 하지 않은 군에서 5~10%, 치료를 받은 군에서는 30~50%에서 생긴다고 보고되고 있다<sup>17)</sup>. 만성 B형 간염 환자에서 HBeAg의 자연 음전율은 지역에 따라 연간 3~25%로 보고되고 있다<sup>18~19)</sup>. Lok 등<sup>20)</sup>은 중국인 10대에서의 연간 자연 음전율을 7%, Ruiz-Moreno 등<sup>21)</sup>은 6개월에서 14세 사이의 소아에서 자연 음전율을 14%로 보고하였다. 주산기 수직감염이 주요 전파경로인 우리나라 소아에서의 음전율은 중국 등의 보고와 비슷할 것으로 생각되는데, interferon 치료 시작 12개월내에 63%에서 음전율을 보인 것은 50%이상에서 치료와 관련된 이득이 있다고 추정 할 수 있다. 본 연구에서 12~18개월 사이에 3명이 음전율을 보였지만, 이것은 interferon 치료 효과와는 무관한 것으로 생각되어 반응군에 포함시키지 않았다. Sokal 등<sup>22)</sup>은 서구 여러 국가의 소아 만성 B형 간염 환자에 대한 연구에서 치료군의 26%와 대

조군의 11%에서 치료시작 후 12개월간 HBeAg의 음전이 일어났으며, 18개월에는 치료군의 35%에서 음전이 관찰되었다고 보고하였다. Torre 등<sup>23)</sup>은 소아 만성 B형 간염의 interferon 치료에 대한 meta-analysis에서 치료군의 35%에서 음전이 이루어졌다 고 분석하였다. 국내 소아 만성 B형 간염 환자에서 interferon 치료에 대한 연구들은<sup>11~14)</sup> 대상군이 각기 다르기 때문에 비교하기는 어려우나 18개월 추적관찰에 39~75%의 반응률을 보고하여 본 연구의 결과와 비슷한데, 이는 서구의 결과보다 더 좋은 성적이다.

인터페론 치료에 대한 예후 인자에 대한 많은 연구에서 치료 시작시의 높은 ALT치와 낮은 HBV DNA, 조직소견에서 심한 염증이 있을 때가 interferon에 잘 반응하는 예측인자로 보고되고 있다. 소아에서는 성인에 비해 만성 B형 간염의 빈도가 적은 관계로 인터페론의 치료 효과 및 예후 인자에 대한 연구가 많지 않은 실정이지만 100 pg/ml 미만의 HBV DNA, 정상의 2배 이상의 ALT치가 치료에 반응할 가능성이 높다고 제시되었다<sup>24)</sup>. 본 연구에서는 대부분 치료전 환아의 HBV DNA가 100 pg/mL 미만이었고, ALT치도 대상 환아의 74% 가 정상의 2배 이상으로 좋은 예후 인자군이었기 때문에 서구의 결과보다 반응이 더 좋은 것으로 사료된다. 서구인에 비해 아시아인의 만성 B형 간염에서 인터페론의 치료 효과가 낮다고 알려진 것은 정상 ALT치를 가진 환자가 많이 포함된 중국인 대상의 연구<sup>25)</sup>때문이며 ALT치가 상승한 경우는 서구인과 치료 반응률에 차이가 없다고 확인되었다<sup>26)</sup>. HBsAg의 음전은 1명(3%)에서만 관찰되었는데, 좀 더 추적관찰이 필요하다.

본 연구에서 어머니가 보균자로 주산기 감염이 의심되는 환아에서 interferon에 대한 치료 반응이 좋지 않았다. 주산기 감염되면, 신생아에서 관찰되는 면역기능의 결함으로 만성 보유상태로 남아 있게 되어 HBV 유전자가 간세포 유전자속으로 융합되기 때문으로 생각된다<sup>27)</sup>. 또한 정상 ALT치의 2배 이상과 조직소견에서 간맥주위의 괴사와 간맥의 염증이 심할 때가 치료 반응이 좋은 것으로 확

인되었고, HBV DNA는 1명을 빼고는 100 pg/mL 미만이어서 반응의 차이를 발견할 수 없는 것으로 생각된다.

인터페론 치료 전후의 조직학적 소견의 비교는 실제적인 간손상 감소의 판단자료가 될 것으로 생각된다. 반응군에서 interferon 치료 후 모든 간조직 소견의 호전을 보였는데, 다른 보고<sup>8,28)</sup>에서는 소엽 내 활성도, 간문맥부위의 염증, 문맥주위 괴사, HBcAg의 발현이 감소하지만, 간섬유화는 변화가 없었다. 치료 후 생검 소견상 간염의 활성도의 감소는 추적 관찰기간 중 반응군 환자에서 ALT 수치가 감소하는 소견과 일치한다고 볼 수 있다.

아직까지 interferon 치료 후의 장기적인 예후, 생존률에 대한 연구는 거의 없는 실정인데, Niderau 등<sup>17)</sup>은 HBeAg 양성 환자를 50개월 이상 장기 추적 조사하여 치료군의 51%와 대조군의 28%에서 HBeAg 이 소실되었고, HBeAg의 소실이 생존에 있어서 가장 중요한 예후인자이라고 보고하였다. 만성 B 형 간염 소아의 초기 인터페론 치료는 간세포에 융합되는 HBV DNA의 양을 감소시켜 아마도 간세포암의 위험도를 낮출 수 있다고 생각되는데, 실제 간암의 발생률, 생존률의 차이가 있는지 장기적인 추적관찰이 필요할 것이다.

인터페론의 용량은 소아의 경우 유럽에서는 5 MU/m<sup>2</sup>를 권장하고 있다<sup>24)</sup>. interferon alfa의 부작용으로 발열, 근육통 같은 influenza 증상은 투여 초기에 관찰되었고 탈모증, 백혈구 감소 등은 투여량 조절로 회복되어 심각한 부작용 없이 치료를 마칠 수 있었다.

최근 역전사효소 억제제인 lamivudine의 효과에 대한 성인의 보고들이 있는데, 1년간의 치료 후 32%에서 HBeAg의 음전이 이루어지고 52%에서 간조직의 염증, 괴사의 호전이 관찰되었다<sup>29)</sup>. 경구로 투약하는 편리함이 있고, 부작용이 적지만, 치료기간이 길고 내성변이의 출현이 문제점이다.

결론적으로 소아 만성 B형 간염에서 interferon alfa 치료는 HBV DNA 및 HBeAg의 음전과 간기능의 정상화를 촉진시키고 이러한 혈청학적, 생화학적 변화는 조직학적 소견의 호전과 연관된다. 주산

기 감염이 아니고, 혈청 ALT가 정상의 2배이상이고, 간조직검사에서 염증과 괴사가 심할 때 interferon 치료에 대한 반응이 양호하다. 따라서 소아 만성 B형 간염 환아에서 효과적이고 안전한 interferon 치료를 비가역적 간손상이 오기전 조기에 시도하는 것이 필요하다.

## 요 약

**목 적:** 만성 B형 간염 환자의 치료에 interferon alfa는 효과가 있는 것으로 알려지고 있지만 연구자에 따라 차이가 있으며 소아에서의 치료 후의 조직학적 변화에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 저자들은 소아 만성 B형 간염에서 interferon alfa의 치료 효과와 추적 생검이 가능했던 환자에서의 조직학적 변화에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 1995년 3월부터 1997년 8월까지 서울대학교병원 소아과에서 6개월 이상 HBsAg과 HBeAg 및 HBV DNA가 양성이었으며 간 조직검사상 만성 간염으로 확진된 환자 35명을 대상으로 recombinant interferon alfa 3~6 MU(평균 3.4 MU/m<sup>2</sup>)를 주 3회씩 6개월간 투여하였다. 치료 시작 12개월 이상 혈청학적 변화를 추적 관찰하였다. interferon에 반응이 있는 환자 중 18명에서 치료 후 간생검을 실시하여 조직학적 변화를 분석하였다.

### 결 과:

1) 치료 환자 35명 중 17명(49%)에서 인터페론 치료 시작 6개월에 HBV DNA의 감소가 있었고, 12개월째에 22명(63%)에서 HBeAg 및 HBV DNA의 음전이 생겼으며 18개월까지는 25명(71%)에서 관찰되었다. 반응군에서 혈청 ALT치는 모두 정상화되었고, HBsAg의 음전은 1명에서 관찰되었다.

2) 어머니가 HBsAg 보유자가 아닌 수평감염, 치료전 ALT가 정상의 2배 이상, 간조직의 심한 괴사와 염증이 interferon에 대한 반응이 좋은 예측인자이었다.

3) 치료 후 반응군의 간조직 소견에서 간맥주위 괴사, 소엽내 활성도, 간맥내 염증, 간섬유화, total HAI가 유의하게 감소하였다.

**결 론:** 소아 만성 B형 간염에서 interferon alfa 치료 후 63%에서 반응을 보였으며, 혈청학적 변화는 조직학적 소견의 호전과 연관이 있다. 소아 만성 B형 간염 환아에서 interferon 치료는 혈청학적, 생화학적, 조직학적 관해를 유도하는 효과적이고 안전한 치료방법이다.

### 감사의 글

Interferon alfa를 공급해주신 제일제당, LG화학, 녹십자와 이 연구에 도움을 준 병일 소아간연구기금에 감사드립니다.

### 참 고 문 헌

- 1) 서정기. B형 간염 예방접종; 김정룡 편집, 간염, 대한소화기학회총서 2. 군자출판사, 1998:175-202.
- 2) 심재건, 서정기, 서성제. 한국 학동에 있어서 1988년부터 1993년까지의 B형 간염 표면 항원과 항체 양성을 및 이의 변동에 관한 연구. 소아과 1995;38:1535-9.
- 3) 고재성, 배선환, 정주영, 정준기, 서정기. 학동기 아동에서 A형 및 B형 간염의 혈청학적 역학조사. 대한소아소화기영양학회지 1999;2:40-5.
- 4) 최연호, 서정기, 윤정환, 이효석. 학동기전 정상아동에서의 B형 간염 항원 및 항체 보유율에 관한 연구 -1995년 현재, 서울 일부지역을 대상으로-. 소아과 1996;39:1254-1259.
- 5) Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park J, Vergalla J, Schmid P, et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997;113:1660-7.
- 6) Perillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. Randomized controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med 1990;323:295-301.
- 7) Hoofangole JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336:347-56.
- 8) Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Monila J, Moraleda G, Moreno A, Garcia-Aguano J, et al. Prospective, randomized controlled trial of interferon-alfa in children with chronic hepatitis B. Hepatology 1991;13:1035-9.
- 9) Jonas MM. Interferon-alfa for viral hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:93-106.
- 10) Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Management of chronic viral hepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:365-75.
- 11) 김경모, 홍수종, 박영서, 문형남, 홍창의, 허주령. 소아 만성 B형 간염 환자에서 알파 인터페론의 치료효과: 임상 및 조직학적 변화 소견. 소아과 1995;38:1232-41.
- 12) 정일상, 정기섭. 소아의 만성 B형 간염에 대한 Interferon-alpha의 치료효과. 소아과 1997;40:955-64.
- 13) 최병호, 고철우. 소아의 B형 만성 활동성 간염에서 저 용량 alfa-Interferon과 Thymodulin의 병용 치료 효과. 대한소아소화기영양학회지 1998;1:79-89.
- 14) 이선영, 고재성, 김종재, 장자준, 서정기. 소아의 만성 B형 간염: 새로운 병리조직학적 분류와 임상 소견의 상관분석. 대한소아소화기영양학회지 1998;1:56-78.
- 15) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1:431-5.
- 16) Desmet VJ. Immunobiology of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1991;38:14-21.
- 17) Niderau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niderau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon-alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996;334:1422-7.
- 18) Liaw YF, Chu CM, Su JI, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84:216-9.
- 19) 윤정환, 이풍렬, 이효석, 김정룡. 우리나라 B형 만성 간염 환자에서의 자연 HBeAg 음전률 및 그 결정인자. 대한소화기병학회지 1992;24:1313-9.
- 20) Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1987;92: 1839-43.
- 21) Ruiz-Moreno M, Camps T, Aguado JG, Porres JC, Oliva H, Bartolome J, et al. Serological and histological follow up chronic hepatitis B infection. Arch Dis Child 1989;64:1165-9.
- 22) Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational ran-

- domized controlled trial. *Gastroenterol* 1998;114:988-95.
- 23) Torre D, Tambini R. Interferon-alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:131-7.
- 24) Jara P, Bortolotti F. Interferon-alfa treatment of chronic hepatitis B in childhood: consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-170.
- 25) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo controlled trial of recombinant alpha-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-80.
- 26) Lok ASF, Wu PC, Lai CL, Lau JYN, Leung EKY, Wong LSK, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisolone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-7.
- 27) Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis Be antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599-603.
- 28) Wu PC, Lok ASF, Lau JYN, Lauder IJ, Lai CL. Histologic changes in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection after interferon-alfa therapy. *Am J Clin Pathol* 1992;98:402-7.
- 29) 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.