

소아 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료의 3년 누적 치료 반응과 장기 지속성

경북대학교 의과대학 소아과학교실

장 유 철 · 조 민 현 · 최 병 호

Three Years' Cumulative Therapeutic Efficacy and Long-term Durability of Lamivudine in Korean Children with Chronic Hepatitis B

You Cheol Jang, M.D., Min Hyun Cho, M.D. and Byung-Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To evaluate the long-term therapeutic efficacy and durability of lamivudine in Korean children with chronic hepatitis B.

Methods: A total of 48 children (31 male and 17 female; age, 1~18 years, mean, 8 years) with chronic hepatitis B who received lamivudine for at least six months from March 1999 to September 2004 were followed for a mean period of 29 months (8~66 months) at Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital in Korea. Response to treatment was defined as the normalization of ALT and HBV DNA levels, and HBeAg seroconversion after the initiation of treatment.

Results: Twenty nine (60%) among the 48 children treated with lamivudine responded and nine (19%) children lost HBsAg during therapy. ALT and HBV DNA level had normalized in 94% one year after the initiation of treatment. Kaplan-Meier estimates of cumulative HBeAg seroconversion rates over the years were 13% (0.5 year), 34% (1 year), 50% (1.5 years), 68% (2 years), 79% (2.5 years) and 90% at 3 years respectively. Above all, among the 22 children treated before the age of seven, loss of HBsAg occurred in eight (36%), which showed superior rate of HBsAg loss ($p=0.002$ vs age >7).

Conclusion: Long-term treatment of lamivudine improved the rate of HBeAg seroconversion in Korean children with chronic hepatitis B. After three years' observation, most of treated children have sustained HBeAg clearance. We believe that lamivudine should be tried as the first therapeutic option for children with chronic hepatitis B in immune clearance phase. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 7: 197~207)

Key Words: Chronic hepatitis B, Children, Lamivudine, Hepatitis B e Antigens, Hepatitis B s Antigens, Seroconversion, Treatment

접수 : 2004년 9월 3일, 승인 : 2004년 9월 15일

책임저자 : 최병호, 700-721, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053-420-5704 Fax: 053-425-6683, E-mail: bhchoi@knu.ac.kr

서 론

우리나라처럼 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염이 만연한 곳에서는 HBV가 소아기 간질환의 주된 이유가 되지만 소아기 만성 B형 간염의 임상 경과는 비교적 가볍고 간경변으로 진행도 드물다^{1,2)}. 그러나 HBV의 증식과 간 손상은 수년간 지속될 수 있으며 간경변이나 간세포 암으로 진전한 성인의 만성 B형 간염의 상당수가 소아기에 감염되었다는 사실에 주목하여야 한다. 만성 B형 간염의 치료 목표는 HBV 증식의 중단, ALT의 정상화, 간 조직병리의 회복을 통해 간경변 또는 간세포암으로 진행을 막아 합병증을 예방하고 사망률을 감소시키는 데 있다³⁾. 그러므로 만성 B형 간염의 자연경과에서 바이러스의 증식이 활발하면서 간의 염증이 동반된 면역제거기에 해당하는 시기를 짧게 하여주고 간의 염증을 회복시켜주는 것이 중요하다. 치료 대상자는 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거가 있으면서 ALT가 지속적으로 상승되어 있는 경우이다¹⁾.

소아기의 만성 간염에 지금까지 인정된 치료 약제는 알파-인터페론(interferon- α , IFN)과 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)인 라미부딘(lamivudine, LAM)이 있다. 그런데 소아의 만성 B형 간염 환자에게 라미부딘 단독으로 장기간 치료한 연구가 매우 드물고 아직 국내외에 발표되지 않아 장기 치료 효과와 지속성에 대하여 현재까지 잘 알려지지 않았다^{4,5)}. 라미부딘은 성인 환자에서 널리 쓰이면서 그 동안 많은 연구가 이루어졌으나 라미부딘 1년 치료 후 성적은 인터페론에 비해 크게 우수하지는 않았고 약제 내성과 약제에 의한 HBV의 돌연변이 등이 문제가 되기 시작하였다^{5,6)}. 또한 치료 종결 후 재발이 문제가 되며 인터페론과 마찬가지로 ALT가 정상인 환자에서는 치료 효과가 없었다⁷⁾. 최근에는 면역 제거기의 만성 B형 간염 환자에게 라미부딘 단독의 장기 치료요법이 일차적으로 추천되고 있으며 라미부딘을 장기적으로 투여할 경우 치료 반응의 지속성과 안정성에 대한 연구도 진행되고 있다^{8,9)}. 그러므로 소아 만성 B형 간염에서 라미부딘의 장기

치료 효과와 지속성에 대한 연구도 특히 필요한 실정이다.

최근 저자 등은 anti-HBe 혈청전환이 생길 때까지 라미부딘 단독으로 치료를 하고 재발이 되지 않도록 혈청전환 후 최소 6개월을 더 치료하면서 라미부딘의 장기 치료에 따른 치료 반응과 치료 지속성에 대한 전향적 연구를 진행하고 있으며, 치료 시작 2년 시점에서 비교하였을 때 라미부딘이 인터페론보다 치료 효과가 우수한 편이며 부작용도 거의 없다는 연구 결과를 학회에 발표한 바 있다¹⁰⁾. 이에 저자 등은 소아 만성 B형 간염 환아들에게 라미부딘 치료를 시작한 후 최대 66개월간 추적 관찰하면서 그 치료 효과를 치료 시작 후 3년까지 각 경과 시점에서 비교해 보고 소아에서 라미부딘의 장기 치료 효과와 지속성, 안정성에 대해 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 3월부터 경북대학교병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 진단된 환아들에 대해 라미부딘 치료를 시작하였으며 치료 시작 후 2004년 9월 현재까지 최소 6개월 이상 라미부딘을 복용한 48명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 6개월 이상 HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA (>0.5 pg/mL)가 양성이고, 혈청 ALT치가 지속적으로 상승되어 있는 18세 미만의 환아를 대상으로 하였으며 HBeAg 음성이지만 HBV DNA가 양성이고 ALT치가 상승되어 있던 만성 간염 환아 1명도 포함하였다.

대상 환아 48명 중 남아가 31명, 여아가 17명이었고 평균 나이는 8세(1~18세)였다. 치료군을 7세 전후로 나누었을 때 성비, 치료 전 ALT 및 HBV DNA치의 평균과 분포에서는 유의한 차이가 없었다. 48명 중 13명(27%)은 이전에 인터페론으로 치료하였으나 반응이 없었거나 재발한 환아들이었는데 7세 이상 환아에서 더 많았다(Table 1). 대상 환아들은 치료 시작 6개월 이내에 면역억제제, 스테로이드, 간독성 약제 등의 복용 병력이 없었다. C형 간염과 동반 감염된 경우나 중등도 이상의 비만아, 윌슨병, 근육 질

Table 1. Baseline Demographics of Lamivudine Treated Group According to Age Difference

	Total No.=48	Age (yr) <7 (n=22)	Age (yr) ≥7 (n=26)	p value (<7 vs ≥7)
M : F	31 : 17	12 : 10	19 : 7	0.181
Age (yr); mean (range)	8 (1~18)	3.5 (1~7)	11.2 (7~18)	
PreTx. mean±SD	197±248	187±293	205±208	0.805
ALT (U/L)				
<×2 ULN	8/48 (17%)	4/22 (18%)	4/26 (15%)	
×2~5 ULN	30/48 (63%)	15/22 (68%)	15/26 (58%)	
>×5 ULN	10/48 (21%)	3/22 (14%)	7/26 (27%)	
PreTx. mean±SD	1,485±1,712	1,264±1,563	1,671±1,839	0.417
HBV <200	7/48 (15%)	5/22 (23%)	2/26 (8%)	
DNA (pg/mL) 200~1000	19/48 (40%)	9/22 (41%)	10/26 (38%)	
>1000	22/48 (46%)	8/22 (36%)	14/26 (54%)	
IFN nonresponder	13/48 (27%)	2/22 (9%)	11/26 (42%)	0.010

*yr: Years old, PreTx: Pretreatment, x ULN: Multiples of the upper limit of the normal range, HBV: Hepatitis B virus, IFN: Interferon.

환 등 혈청 ALT치에 영향을 줄 수 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 치료 전 HBeAg/anti-HBe (+/+)이거나 혈청 HBV DNA가 10 pg/mL 이하인 경우로 자발적 혈청전환이 임박했던 경우는 대상에서 제외하였으며 혈청 ALT치가 정상 상한치의 1.5배 미만으로 면역 관용기를 벗어나지 못한 경우도 대상에서 제외하였다.

2. 방법

1999년 3월 이후 2004년 9월 현재까지 내원한 환아에게는 라미부딘(정제 또는 시럽제) 3 mg/kg (최대 100 mg)을 하루 1회 매일 경구 투여하였으며 HBeAg 혈청전환이 생긴 후에도 적어도 6개월 이상 혈청 ALT가 정상이고 HBV DNA가 음성으로 유지되는 것을 확인하고 투여를 중단하였다. 환아들은 48명 모두 치료 시작 후 6개월 이상 추적 관찰한 환아였으며 치료를 중도에 포기한 환아는 없었고 라미부딘 치료 중에 치료 반응을 보이지 않은 상태에서 현재까지 추적 관찰이 되지 않은 경우도 없었다.

라미부딘 투여 전 ALT를 포함한 간 기능 검사와 혈청 HBV DNA, 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 등을 측정하였고 투여 1개월 후부터는 혈청전환이 생길 때까지 2~3개월 간격으로 정기적으

로 외래에서 상기 검사를 반복하면서 최소 6개월 이상 추적 관찰하였다. 치료 중단은 HBeAg 혈청전환이 일어난 후 2~3개월 간격으로 추적 검사한 HBV DNA가 계속 검출되지 않으면서 HBeAg/anti-HBe (-/+) 상태가 최소 6개월 이상 유지될 때 하였으며 HBeAg 혈청전환이 생기는데 걸린 시간이 2년이 넘은 경우에는 12개월 이상 연장 치료 후 중단하였다. 혈청전환이 생기고 6개월이 경과하면 추적 검사를 3~6개월마다 하였다. 혈청 HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe 검사는 electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' 방법(Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA)을 사용하였으며 혈청 HBV DNA의 정량은 hybrid capture II system (Digene, HC II; Digene, Gaithersburg, MD, USA)을 이용하였고 검출 한계는 0.5 pg/mL이었다. Kaplan-Meier법을 이용한 누적 HBeAg 혈청전환율을 치료 시작 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3년이 경과한 시점에서 구하여 치료 효과를 판정하였다.

치료 효과의 평가는 치료 시작 후 혈청 ALT (alanine aminotransferase)치의 정상화와 HBV DNA의 음전 및 HBeAg 혈청전환을 모두 만족할 때 치료반응이 있다고 정의하였으며 HBeAg 혈청전환은 혈중 HBeAg의 소실과 anti-HBe의 획득을 모두 만족하는

경우로 정하였다. 바이러스 돌파 현상(viral breakthrough)은 치료 중 혈 중 HBV DNA가 소실된 후 다시 혈 중에 검출되는 것을 의미하고 생화학적(biochemical) 돌파 현상은 치료 중 혈 중 HBV DNA뿐만 아니라 혈청 ALT치까지 다시 증가하는 경우로 의미를 두었다. 재발은 라미부딘에 치료 반응을 보였던 환자가 라미부딘 투여 중단 후 혈 중에 HBV DNA가 다시 검출되고 ALT가 다시 증가되는 것으로 정의하였다.

3. 통계 분석

통계 처리는 SAS, version 8.2를 이용하였고 유의 수준은 0.05로 설정하였다. 변수간의 성비, 치료 전 ALT 및 HBV DNA치 비교에는 χ^2 test 또는 Fisher's Exact test를 사용하였고 누적 HBeAg과 HBsAg의 혈청전환율을 구하기 위해 Kaplan-Meier법을 사용하였다. 또한 7세 미만과 7세 이상으로 환자군을 나누었을 경우에 따른 혈청전환율 비교는 Log-Rank Test를 이용하였다.

결 과

1. 치료 시작 후 추적 검사에서의 누적 치료 반응

라미부딘으로 치료를 시작하고 6개월 이상이 경과

한 만성 B형 간염 환아는 총 48명이었으며 8~66 개월(평균 29±19개월) 추적 관찰하였다. 48명 중 현재까지 HBeAg 혈청전환이 생겨 치료 반응을 보인 환아가 29명(60%)이었고 HBsAg의 소실도 9명(19%)에서 일어났고 치료 반응군 중에서는 31% (9/29)로 나타났다.

치료 시작 1년째 ALT치가 정상화된 환아는 94%, HBV DNA치가 음전된 환아는 94%, HBeAg 혈청전환까지 되어 치료 반응이 있던 환아는 34%였다. Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율은

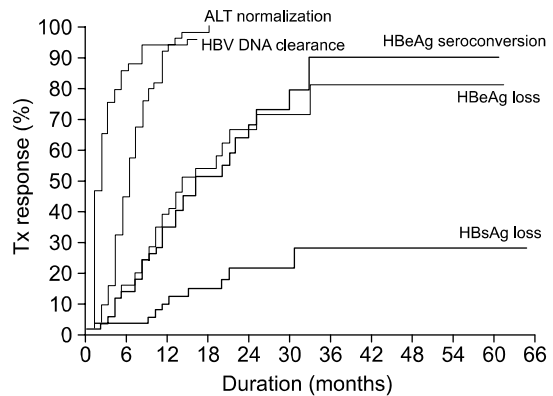


Fig. 1. Cumulative proportion of therapeutic responses including HBeAg seroconversion rates in lamivudine treated children, calculated using the Kaplan-Meier method.

Table 2. Cumulative Therapeutic Efficacy of Lamivudine 0.5 to 3 Years after the Initiation of Treatment to Date

Years	0.5	1	1.5	2	2.5	3
Kaplan-Meier method						
ALT normalization	56%	94%	100%	100%	100%	100%
DNA negative	88%	94%	96%	96%	96%	96%
HBe seroconversion	13%	34%	50%	68%	79%	90%
HBs Ag loss	2%	11%	14%	21%	21%	27%
For complete data						
No. of patients followed-up	48	44	32	24	18	12
HBe seroconversion	7/48	13/44	17/32	15/24	13/18	11/12
for complete data	(15%)	(30%)	(53%)	(63%)	(72%)	(92%)
Discontinuation of Lamivudine	0/48	1/44	10/32	13/24	13/18	10/12
	(0%)	(2%)	(31%)	(54%)	(72%)	(83%)

0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3년째에 각각 13, 34, 50, 68, 79, 90%였고 누적 HBsAg 소실률은 각각 2, 11, 14, 21, 21, 27%로 계산되었다(Table 2, Fig. 1).

라미부딘 치료를 중단한 경우는 1년이 경과한 44명에서 2% (1/44), 1.5년 31% (10/32), 2년 54% (13/24), 2.5년 72% (13/18)였으며 3년이 경과한 환아는 12명 중 83% (10/12)였다(Table 2).

2. 임상 경과 및 추적 검사에 의한 치료 효과 지속성

라미부딘 치료에 반응을 하여 혈청전환이 된 29명 중 26명은 최고 5년 동안 추적 관찰한 현재까지 재발이 없이 정상 ALT를 유지하고 있다. 이 중 18명이 라미부딘 치료를 중단한 상태로 모두 혈청전환 상태를 유지하고 있으며 그 중 12명은 치료 중단 후 1년 이상 경과하였다. 혈청전환이 된 후 재발이 없는 26명 중 라미부딘을 계속 사용하는 환아가 8명 있으며 그 중 4명은 혈청전환이 된지 6개월이 아직 경과하지 않았고 4명은 혈청전환이 된지 6개월이 지나서 라미부딘 중단을 앞두고 있다. 치료 시작 당시 HBeAg이 음성이었던 만성 간염 환아는 치료 시작 27개월째 라미부딘을 중단하였고 이후 1년 이상 혈청 ALT치가 정상으로 유지되고 HBV DNA가 음성이며 재발이 없었기 때문에 24개월에 혈청전환이 일어난 것으로 간주하였다(Table 3).

혈청전환이 된 29명 중 3명에서 라미부딘 중단 후 재발하였는데 이 중 2명은 라미부딘 중단 1개월 및 11개월째 재발하여 인터페론 및 라미부딘으로 각각 재치료 중에 있는 환아로 혈청전환이 다시 되었다. 또 1명은 라미부딘 치료로 혈청전환이 되었으나 보호자 임의로 혈청전환이 된지 3개월 만에 투약을 중단하여 재발한 환아로서 재치료 중에 있다. 라미부딘 치료로 혈청전환이 아직 되지 않은 19명 중 4명만이 현재 라미부딘 시작 후 2년 이상 치료 중에 있으며 4명 중 3명에서 돌파 현상이 있었다(Table 3).

치료 중 돌파 현상은 8명에서 있었으나 2명에서만만 투약 중임에도 ALT치가 상승하는 돌파 현상으로 인하여 라미부딘을 중단하고 18개월 및 10개월째 인터페론 또는 adefovir 치료를 시작하였다. 생화학적 돌파 현상을 보인 다른 1명은 라미부딘을 계속 투여하여 ALT치가 정상을 유지하고 있다. 나머지 5명은 바이러스성 돌파 현상이 일어났으나 그 중 1명은 다시 혈청전환이 일어났고 나머지 4명은 HBV DNA가 다시 증가하거나 HBeAg이 다시 양전 하였지만 ALT치는 정상으로 유지하고 있다.

3. 학동 전기 환아의 치료 반응

라미부딘 치료군 안에서 7세 미만 환아의 HBeAg 혈청전환율은 22명 중 16명(73%)으로 7세 이상의 26명 중 13명(50%)에 비해 높았으나 환아 수가 적어

Table 3. Therapeutic Response and Clinical Course of the Children with Chronic Hepatitis B treated with Lamivudine

No. of patients	Therapeutic response	Relapse	Continuation of lamivudine		Breakthrough		
				Duration (year/No.)	Biochemical	Viral	
48	(+) 29	(-) 26	(Off) 18	≥2 Y	2		
				1~2 Y	15		1
				0.5~1 Y	1		
			(On) 8	≥2 Y	4		
				1~2 Y	2		
				0.5~1 Y	2		
	(-) 19	(+) 3	(On) 19	≥2 y	4	1	2
				1~2 y	13	2	2
				0.5~1 y	2		

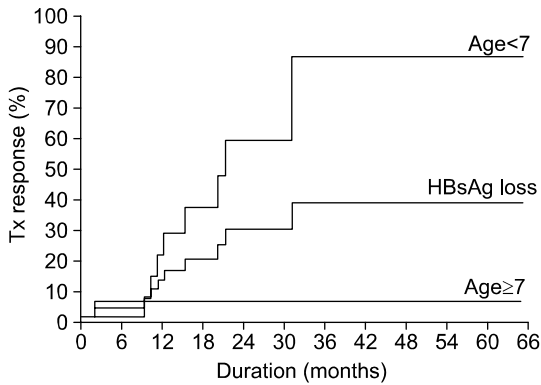


Fig. 2. Cumulative proportion of HBsAg seroconversion rates in lamivudine treated children according to age difference (below 7 vs above 7), calculated using the Kaplan-Meier method.

서 유의한 차이를 보여줄 수 없었으나($p=0.088$) HBsAg의 소실이 7세 미만 환자 22명 중 8명(36%)에서 일어나 7세 이상에서 치료를 시작한 26명 중 한명(4%)만이 HBsAg이 소실된 것에 비하여 유의하게 좋은 성적을 보여주었다($p=0.002$)(Fig. 2). 한편 인터페론 치료에 실패한 경험이 있던 환아는 7세 이상에서 7세 미만 환아 보다 많았다(Table 1).

4. 부작용

라미부딘 치료 중 현재까지 임상적으로나 추적 검사에서 간 기능이 다시 악화되는 경우는 없었고 기타 특기할 만한 부작용도 발견되지 않았다.

고 찰

소아에서는 만성 B형 간염 치료에 반응한 환아와 치료를 받지 않았거나 무반응자 간의 장기적인 예후의 차이는 아직 잘 알려지지 않았지만 성인의 연구에서는 치료를 받은 군에서 장기 추적 검사 결과 치료에 반응이 없었거나 치료를 받지 않았던 군보다 간경변으로 진행되는 것이 적었고 간세포암의 발생도 유의하게 적어서 생존율이 더 좋아졌고 예후를 좋게 한다고 하였다^{11,12}. 그러므로 소아의 만성 간염도 장기간 염증의 정도가 심하게 지속될수록

간경변이나 간세포암의 발생이 성인기에 증가하게 될 것이므로 조기에 진단하여 적절히 치료하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

수직 감염이 대부분인 동아시아에서 소아 만성 B형 간염의 자연 경과를 살펴보면 대만의 연구자들은 자연적 HBeAg 혈청전환율이 3세 미만에서는 연 2% 미만이다가 3세 이상에서는 1년에 4~5%까지 증가하여 10세 경에는 처음 감염자의 76%에서 HBeAg 양성으로 남게 되었다고 하였으며 HBsAg의 자연 소실률은 구미지역보다 훨씬 낮아서 연 0.56%였다고 하였다^{13,14}. 최근 국내 보고에 의하면 소아 만성 B형 간염 환자 또는 HBV 보유자 214명을 20년간 추적 관찰한 결과 HBeAg은 10세까지 11%, 19세까지 32%에서 자연 음전되었다고 하며 HBsAg은 19세까지 1.5%에서만 자연 소실되었다고 하였다¹⁵. 반면에 라미부딘으로 장기 치료한 본 연구에서의 3년째 누적 HBeAg 혈청전환율은 90%였고 누적 HBsAg 소실률은 27%까지 나타났다는 점은 라미부딘의 장기 치료가 HBeAg 혈청전환을 촉진하여 자연 경과에 의한 것보다 HBeAg 혈청전환율을 높여 주고 면역제거기를 현저하게 짧게 해주는 효과가 있음을 보여준다.

한편 유럽의 소아 만성 B형 간염 환자 107명에 대한 인터페론 치료 후 5년 간의 추적 관찰 결과 HBeAg 소실률은 치료군에서 60%, 비치료군에서 66%로 나타났고 치료군 중 치료 비반응군도 50%에서 HBeAg이 소실되는 것으로 나타나 인터페론 치료는 단지 자연적 혈청전환을 촉진하는 것이라고 시사하였다¹⁶. 그러나 치료 반응군에서 HBsAg 소실률이 높게 나타났고 HBeAg 혈청전환도 빨리 일어났기 때문에 면역제거기 동안의 경과를 다소 짧게 해주어 장기적인 예후를 좋게 해줄 수는 있을 것으로 생각한다. 면역제거기 동안에 간 조직 괴사와 섬유화가 심하고 경과가 오래 갈수록 간경변증으로 진행할 가능성이 높기 때문이다.

1990년대 후반에 등장한 라미부딘은 경구용 항 HBV제로서 최초로 효과를 인정받았다는 점에서 만성 B형 간염의 치료에 획기적인 발전의 계기를 마련하였다. 라미부딘은 혈 중 HBV DNA치를 신속히

떨어뜨리고 HBeAg/anti-HBe 혈청전환을 촉진하며 생화학적, 조직학적 소견을 호전시킨다. HBV의 역전사효소를 억제하므로 DNA polymerase를 통한 HBV의 증식을 저지할 뿐만 아니라 HBV의 양이 감소됨에 따라 면역세포의 면역 반응을 회복시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 혈청 HBV DNA가 2~4주 내에 검출되지 않게 되며 이어 혈청 ALT치가 정상화되고 HBeAg의 혈청전환뿐만 아니라 간내 염증 및 섬유화도 호전시킬 수 있다^{18~21)}. 본 연구에서 만성 B형 간염 환자 중 라미부딘 치료 시작 후 6개월이 경과하였을 때 HBV DNA치가 음전된 환아는 88%였고 1년이 경과한 시점에서 ALT치가 정상화된 환아는 94%에 달해 라미부딘은 대부분의 소아 만성 B형 간염 환자에서 HBV의 증식을 단기간에 효과적으로 억제하여 간의 염증을 차단하는 것을 보여주었다.

라미부딘 투여 후 성인에서의 HBeAg 혈청전환은 1년 후 16~18%, 2년 후 27%, 3년 후 40%에서 일어나는 것으로 알려져 장기 투여가 유리하다고 알려져 있다^{18~22)}. 라미부딘으로 6개월 이상(평균 20개월) 치료받았던 우리나라 성인 519명을 대상으로 HBeAg 혈청전환의 누적률을 살펴본 결과 1, 2, 3, 4년째 28, 39, 49, 53%에 달하였다²³⁾. 한편 중국의 성인 환자 429명을 대상으로 라미부딘을 3년간 장기 치료한 결과 치료 시작 1년, 2년, 3년 시점에서 HBeAg 혈청전환은 8.3%, 11.5%, 17.3%로 저조하게 나타났으며 치료 전 ALT가 정상치의 2배 이상이었던 경우에도 3년 치료 시점에서 34.4%에 그쳤다²⁴⁾. 그러나 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율이 1, 2, 3년째에 각각 34, 68, 90%로 나타나 인터페론 치료시 뿐만 아니라 성인에 비해서도 현저하게 우수한 치료 반응을 보여주었다.

HBsAg의 소실이 성인기에서는 거의 일어나지 않으며 우리나라 소아에서도 인터페론 치료 후에는 잘 일어나지 않은 것으로 보고되어 왔다^{23,25)}. 구미지역 소아를 대상으로 한 Jonas 등⁵⁾의 연구에서는 라미부딘으로 1년 치료 결과 HBsAg의 소실이 2% (3/191)에 불과하였지만 Sokal 등⁴⁾은 6개월 인터페론 치료 후 1년째 HBsAg의 소실이 10% (7/70)라고 보고하

였다. 라미부딘 장기 치료를 한 본 연구에서는 누적 HBsAg 소실률이 1년 11%, 2년 21%, 3년 27%로 높았기 때문에 라미부딘의 장기 치료가 우리나라 소아에서 인터페론보다 효과가 우수함을 보여주었다. 특히 7세 미만의 소아에서는 HBsAg의 소실이 22명 중 8명(36%)에서 일어나 어릴 때 치료할수록 치료 반응이 좋음을 보여주었는데 흉선의 퇴화가 덜 된 시기에 T 세포의 활성이 강하기 때문이라고 생각한다. 한편 본 연구에서 인터페론 치료 실패 경험이 있던 환아가 7세 이상에서 7세 미만보다 더 많지만 인터페론 무반응자에서도 라미부딘의 치료 반응에는 차이가 없는 것으로 알려져 있다^{26,27)}.

라미부딘 치료 기간이 길어질수록 혈청 HBV DNA치는 계속 억제되지만 치료 시작 6개월 이후부터는 약제 내성을 가진 변이형 HBV의 발생률도 점차 증가하게 되는데 우리나라 성인의 경우 1년, 2년, 3년 후 각각 8%, 36%, 52%의 환자에서 변이형 HBV가 발생하는 것으로 알려져 라미부딘의 장기투여에 가장 큰 장애요인으로 작용하고 있다^{18,21~23,28,29)}. 라미부딘 내성 바이러스의 출현은 HBV의 DNA polymerase에 있는 YMDD motif (tyrosine, methionine, aspartate, aspartate)에 돌연변이가 생기는 것이 대표적인데 이 자리에 라미부딘이 결합하는 것을 방해하여 HBV의 증식이 억제되지 않게 된다³⁰⁾. 변이형 HBV가 생기면 라미부딘을 투여하는 도중에 혈청 HBV DNA가 증가하는 바이러스성 돌파 현상(viral breakthrough)이 나타날 수 있고 혈청 ALT치도 증가하는 생화학적 돌파 현상도 나타날 수 있다^{18,21,29)}. 일부 환자들은 YMDD 돌연변이 발생 후 ALT > 5 UNL (5 times of the upper limit of the normal range)을 보이는 급성 악화를 경험하기도 하므로 돌파 현상이 생기게 되면 주의 깊게 환자를 추적 관찰하여야 한다³¹⁾. 그렇지만 변이형 HBV는 야생형보다 복제 장애가 있어 증식력이 낮은 것으로 알려져 있고 변이형 HBV에 의한 간병변도 치료 시작 당시보다는 가볍게 나타난다^{18,32)}. 또한 변이형 HBV에 의한 돌파 현상이 생기더라도 상당수에서 HBeAg의 음전이 일어나는 것으로 밝혀져 라미부딘 투여를 계속할 수 있다^{22,29)}. 본 연구에서는 돌파 현상이 생긴 환아가 48명 중 아

직 8명에 불과하였기 때문에 소아에서는 라미부딘에 의한 HBV의 돌연변이가 성인에서 보다 상대적으로 적을 것으로 생각하며 소아에서 현저히 좋은 라미부딘 치료 성적도 이와 무관하지 않을 것으로 생각한다. 치료 중 HBV DNA가 다시 증가하는 돌파 현상은 대부분 HBV 변이종의 발생에 의하지만 YMDD 돌연변이 없이도 불규칙한 약물 복용에 의해 HBV의 재증식에 의한 돌파 현상이 생길 수 있기 때문에 치료 시작 시 환자에게 철저한 복용 지도를 하여야 한다.

라미부딘의 치료 기간이 증가할수록 혈청전환율이 증가한다는 것은 잘 알려져 있으나 치료 종료 시점에 대한 명확한 지침이 없기 때문에 환자 개인의 치료 반응에 따라 다르게 치료 기간을 정하고 있다^{9,22,29}. 라미부딘은 간세포 핵 내에 존재하는 HBV의 covalently closed circular DNA (cccDNA)에는 영향을 미치지 못하여 1년 간 치료를 하더라도 감염된 간세포의 10%는 살아남을 수 있으므로 1년 이상의 치료 기간이 필요하다고 한다^{33,34}. HBeAg 혈청전환이 생긴 121명의 환자에서 라미부딘 치료 종료 후 평균 9개월째에 66명이 재발하였다는 우리나라 성인의 연구 보고를 참작하면 우리나라에서 상대적으로 재발률이 높아 보이므로 치료 종료 시점이 더욱 중요한 문제일 수밖에 없다²³. Hong 등³⁵의 보고에서는 HBeAg 혈청전환이 일어난 후 라미부딘을 중단할 경우 라미부딘을 6개월 이상 더 치료한 군에서 치료 반응의 지속성이 치료 중단 2년 후에도 90%로 나타나 6개월 미만을 더 치료하고 중단한 군의 20%보다 의미 있게 치료 반응 유지율이 높았다. 그런데 우리나라 건강 보험에서 정한 투약 중지 기준에 따르면 3개월마다 HBeAg, HBV DNA 검사를 시행하여 2번 연속 HBeAg (-), HBV DNA (-)인 경우에 투약을 중단하라고 한다. 그러나 최근에는 재발률을 줄이기 위하여 치료 종료 시점을 HBeAg의 혈청전환점을 기준으로 하여 그 이후로 충분히 멀리 잡는데 초기에 혈청전환이 일어나고 이후 3개월 간격으로 HBeAg 소실과 HBV DNA 음성이 2회 연속 나오더라도 라미부딘을 최소 12개월 이상 더 투여할 것을 권고하고 있다⁸⁹. 한편 HBeAg 양성인 성인

의 보상성 간질환 환자에서 라미부딘을 6년간 사용 하여도 매우 안전하다고 하여 장기 치료에 대한 우려가 적어졌다³⁶. 참고로 본 연구에서는 연구를 시작한 1999년 당시부터 라미부딘 치료 기간을 HBeAg 혈청전환이 일어난 후 6개월 이상 더 치료하고 중단하는 것을 원칙으로 하고 진행한 결과, 현재 치료 반응을 보인 29명 중 18명이 라미부딘 치료를 중단한 상태로 모두 혈청전환 상태를 유지하고 있으며 재발은 29명 중 3명에서만 나타났다.

소아에서는 만성 B형 간염 치료에서 라미부딘 단독으로 장기간 사용하여 치료한 연구 결과가 아직 국내외에 보고되지 않았다. 소아에서 시행한 연구의 대부분은 라미부딘 단독으로 1년만 치료한 것이 현재까지 발표되어 있는데 비치료군보다 치료 반응은 우수하였지만 라미부딘을 1년 만에 중단해버렸기 때문에 그 치료 성적이 만족스럽지는 못하였다^{5,37}. Jonas 등이 소아를 대상으로 52주간 무작위 이중 맹검 대조군 연구를 실시한 결과 52주째 치료군은 23% (44/191), 비치료 대조군에서는 13% (12/95)의 HBeAg 혈청전환율을 보였다⁹. 본 연구에서 치료 시작 1년 시점에서는 대부분 환아가 라미부딘을 사용 중에 있었고 혈청전환이 생겼다 하더라도 라미부딘을 중단하기에는 이른 시점이었기 때문에 치료 성적을 비교하기는 곤란하였지만, 1년 누적 혈청전환율 34%는 저자 등이 보고한 인터페론 치료군의 1년 성적인 31% (16/51)와 비슷한 성적을 보여 주었다²⁵. 그러나 2년째 HBeAg 누적 혈청전환율은 68%로서 저자 등이 보고한 인터페론 치료군의 성적인 38% (9/24)에 비해 더 나은 효과가 있어 보인다¹⁰.

소아의 만성 B형 간염에서 간염이 있는 환아를 치료하지 않고 대조군으로 장기간 방치할 수가 없기 때문에 무작위 이중 맹검 대조군 연구를 장기간 할 수 없으며 치료하지 않은 대조군의 자연 HBeAg 혈청전환율을 얻기 위해서는 기존 연구에서 인용할 수밖에 없다. Jonas 등⁹과 Sokal 등⁴의 연구에서 보인 1년째 대조군의 자연 혈청전환율 11~13%를 감안하여 2년 및 3년째 비치료 대조군의 자연 혈청전환율을 예측해 보면 최대 26%와 39%까지 예상할 수 있는데, 본 연구에서 라미부딘 치료에 의한 2년

및 3년째 누적 혈청전환율 68%와 90%는 가상의 대조군에 비해 의미 있게 우수한 성적이라고 생각할 수도 있다($p < 0.01$). 또한 생화학적 호전율(혈청 ALT의 정상화율)과 HBV DNA치의 음전율은 라미부딘 치료군에서 치료 1년 시점에 94%로 나타나 저자 등이 보고한 인터페론 치료군의 50% 정도에 비해 유의하게 높게 나타났기 때문에 혈청전환이 되지 않았다 하더라도 치료 기간 중 대부분 환자에서 간염의 진행을 막을 수가 있었다고 볼 수 있다¹⁰. 라미부딘의 단점으로 지적되는 장기 투약 문제에 있어서도 본 연구에서는 라미부딘 사용 중에 임상적으로 특별히 심각한 부작용을 찾을 수 없었다. 단지 치료 시작 후 2년이 경과한 24명 중에서 라미부딘 투약을 중단하지 못한 경우가 11명에서 있었으나 그 중 7명은 혈청전환이 되었고 2명은 혈청 ALT치가 안정적으로 유지되고 있으며 HBeAg 역가도 감소 중에 있다. 나머지 2명만이 바이러스성 돌파 현상이 발생하였다.

만성 간염 환아에 대해 치료를 결정할 경우 만성 B형 간염의 병인 및 자연 경과, 치료 시기와 방법, 환아 정기 검사 및 장기 관리 등을 감안하면서 치료하여야 하고 성장과 발달에 대해서도 고려하여야 한다. 소아 연령의 만성 B형 간염 치료에서 일차 치료 약제로 전통적으로 알파 인터페론이 사용되어 왔으나 라미부딘의 장기 치료가 부작용도 적고 치료 반응이나 비용 면에서 우수하므로 향후 라미부딘을 일차 치료 약제로 사용하여야 할 것이라고 생각한다. 치료 기간은 환자 개인에 따라 결정되어야 하는데 치료 전 상태, 치료 반응, 동반된 질환이나 부작용 등을 고려하여야 한다. 단 라미부딘에 내성이 생기거나 돌연변이로 인한 돌파현상이 생길 경우의 치료에 대한 연구가 더 필요할 것이며, 라미부딘을 계속 사용하여도 ALT가 증가할 경우에는 인터페론 또는 새로운 뉴클레오시드 유사체인 adefovir의 사용도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

HBeAg이 양성이면서 정상 혈청 ALT치를 보이는 면역관용기의 환아에서는 인터페론 치료 없이 추적 관찰만 정기적으로 시행하면 된다고 하였다^{38,39}. 라미부딘 또한 면역관용기의 무증상 만성 HBV 감염 환아에 사용하는 것은 내성 HBV의

출현만 높여주고 간 조직과 간 기능의 회복을 기대할 수 없으므로 추천할 수 없다⁷. 치료 시작 시의 HBV DNA가 낮고 ALT가 정상 2배 이상이어서 HBV에 대한 면역반응이 활발해 보이는 경우에는 치료에 반응할 가능성도 높으므로 면역제거기에 들어서면 바로 치료를 시작할 수 있도록 하는 것이 좋을 것으로 생각한다^{5,40}. 라미부딘 치료를 시작한 후에는 치료 중 YMDD 돌연변이 문제와 치료 중단 시기 등을 충분히 예상할 수 있어야 한다. HBeAg의 소실 없이 임의로 라미부딘 투약을 중단하면 HBV의 증식이 다시 일어나 라미부딘 중단 후 간염(lamivudine withdrawal hepatitis)이 생길 수 있으므로 주의해야 한다¹⁸⁻²⁰.

결론적으로 한국의 소아 만성 B형 간염 환아에서 라미부딘의 장기 치료는 HBeAg 혈청전환을 가속화시키며 면역제거기 동안의 간염의 악화를 예방하여준다. 3년 동안 추적 관찰해 본 결과 치료 반응도 장기적으로 지속되었고 재발과 돌파 현상도 성인에 비하여 적었다. 특히 유아기 환아에서는 HBsAg의 소실이 더 잘 일어나는 등 치료 반응이 더 우수하게 보였다. 그러므로 부모 중에 HBV 보유자가 있는 경우 자녀들에 대한 HBsAg/anti-HBs 검사를 하고 HBV에 감염되었다면 정기적인 추적 검사를 시행하도록 권고하고, 경과 관찰 중 혈청 ALT치가 증가하기 시작하는 면역제거기에 들어서면 영유아기라 하더라도 라미부딘으로 장기간 적극적인 치료를 시도하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

요 약

목적: 소아 만성 B형 간염 환아들에게 라미부딘으로 치료 시작 후 그 치료 효과를 평가하고 소아에서 라미부딘 장기 치료의 지속성과 안정성에 대해 검증하고자 하였다.

대상 및 방법: 1999년 3월부터 경북대학교병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 라미부딘 치료를 시작한 후 2004년 9월 현재까지 최소 6개월 이상 치료한 48명(남 31, 여 17명, 1~18세, 평균 8세)을 대상으로 29개월(8~66개월) 추적 관찰하면서 연

구를 시행하였다. 치료에 대한 효과는 치료 시작 후 혈청 ALT 치의 정상화와 HBV DNA의 음전 및 HBeAg/anti-HBe로의 혈청전환을 모두 만족할 때 치료반응이 있다고 정의하였다. Kaplan-Meier법을 이용한 누적 HBeAg 혈청전환율을 치료 시작 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3년에서 구하였다.

결 과: 라미부딘으로 치료 시작 후 0.5년이 경과한 48명 중 치료 반응은 29명(60%)에서 보였고 9명(19%)에서는 HBsAg의 소실도 일어났다. 치료 시작 1년째 ALT치가 정상화된 환아는 94%, HBV DNA치가 음전된 환아는 94%, HBeAg 혈청전환까지 되어 치료 반응이 있던 환아는 34%였다. Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3년째에 각각 13, 34, 50, 68, 79, 90%로 계산되었다. 특히 7세 미만의 소아 22명 중에서는 HBsAg의 소실이 8명(36%)에서 일어나 7세 이상에서 치료를 시작하는 것에 비하여 탁월한 성적을 보여주었다($p=0.002$).

결 론: 한국의 소아 만성 B형 간염 환아에서 라미부딘의 장기 치료는 HBeAg 혈청전환을 가속화시키며 3년 동안 추적 관찰 결과 장기적으로 치료 반응이 지속되었다. 소아 만성 간염의 경과 관찰 중 면역제거기에 들어서면 라미부딘으로 장기간 적극적인 치료를 시도하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) 최병호. 소아 만성 B형 간염의 관리. 2003년 추계 소화기 연관학회 합동세미나; 대한소화기학회 2003;21:250-61.
- 2) 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.
- 3) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989;9:240-8.
- 4) 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.
- 5) Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, 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.
- 6) Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-34.
- 7) Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:771-8.
- 8) Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:825-41.
- 9) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
- 10) Choe BH, Oh KW, Park WS, Lee JH, Kwon S, Ko CW, et al. Comparison of therapeutic efficacy between lamivudine and alpha-interferon in Korean children with chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:379.
- 11) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau 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.
- 12) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
- 13) Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
- 14) Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1992;15:382-6.
- 15) 김유리아, 백승연, 엄지현, 정기섭. 소아의 만성 B형 간염의 자연 경과. *Korean J Pediatr* 2004;47:282-9.
- 16) Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-8.
- 17) 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.
- 18) 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.
 - 19) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 333:1657-61.
 - 20) Nevens F, Main J, Honkoop P, Tyrrell DL, Barber J, Sullivan MT, et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 1997;113:1258-63.
 - 21) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, 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.
 - 22) Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
 - 23) 박능화, 신정우, 박종호, 방성조, 김대현, 주광로 등. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 치료 효과 및 예측 인자. *대한소화기학회지* 2003;42:303-12.
 - 24) Yao GB, Wang BE, Cui ZY, Yao JL, Zeng MD. The long-term efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B: interim analysis of 3-year's clinical course. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003;42:382-7.
 - 25) 장창환, 이경희, 황위경, 오기원, 박우생, 이준화 등. 소아 만성 B형 간염 환자에서 interferon-alpha의 용량 차이 및 재치료에 따른 치료 효과 비교. *대한소아소화기영양학회지* 2003;6:152-60.
 - 26) Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
 - 27) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilleres O, Carbonell N, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001;34:573-7.
 - 28) Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
 - 29) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119: 172-80.
 - 30) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27:1670-7.
 - 31) 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.
 - 32) Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-33.
 - 33) Moraleda G, Saputelli J, Aldrich CE, Averett D, Condreay L, Mason WS. Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol* 1997;71:9392-9.
 - 34) 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.
 - 35) 홍성필, 한광협, 안상훈, 백용한, 문병수, 전재윤 등. 만성 B형 간질환 환자에서 라미부딘의 장기 치료 효과와 치료 반응의 지속성. *대한간학회지* 2001;7:423-31.
 - 36) Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22.
 - 37) Zuccotti GV, Cucchi C, Gracchi V, D'Auria E, Riva E, Tagger A. A 1-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B in children. *J Int Med Res* 2002;30:200-2.
 - 38) Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987;2:877-80.
 - 39) Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336: 347-56.
 - 40) Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:131-7.