

소아 만성 B형 간염의 관리와 치료

경북대학교 의과대학 소아과학교실

최 병 호

The management and treatment of chronic hepatitis B in Korean children

Byung-Ho Choe, M.D., Ph.D.

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

Interferon (IFN) alpha has been the first line therapy of chronic hepatitis B in children, but HBeAg seroconversion occurred in 26% of treated children compared to 11% of controls in multinational randomized controlled study. Recently, lamivudine was shown to be a potent inhibitor of Hepatitis B virus (HBV) reproduction both in HBeAg positive and in HBeAg negative (the pre-core mutant form) chronic hepatitis in randomized studies worldwide. Lamivudine therapy led to considerable improvement in the seroconversion rate of HBeAg in children with chronic hepatitis B, though long-term therapy resulted in the expansion of lamivudine-resistant mutant viruses. Combination therapy with lamivudine plus alpha-IFN does not seem to improve HBe Ag seroconversion. Above all, the most effective way to prevent hepatitis B is universal HBV vaccination. (**Korean J Pediatr** 2007;50:823-834)

Key Words : Chronic Hepatitis B, Management, Treatment, Interferon, Lamivudine, Children

서 론

B형 간염 예방에 있어서 가장 장애가 되는 것은 예방접종을 하지 않거나 실패한 경우이다. 신생아, 소아 및 고위험군(간염 환자 및 바이러스 보유자의 가족, 혈액투석 환자, 혈우병 등 혈액제제를 자주 맞아야 하는 환자, 의료인 등)에 대한 전반적 예방접종이 감염관리에 가장 중요하다¹⁾.

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^{2,3)}. 그러나 HBV의 증식과 간 손상은 수년간 지속될 수 있으며 간경변이나 간세포암으로 진행된 성인의 만성 B형 간염의 상당수가 소아기에 감염되었다는 사실에 주목하여야 한다. 그러므로 소아기 만성 B형 간염은 치료의 대상이 아닌 경우가 많긴 하지만 적절한 치료 시기를 놓치지 않기 위해서는 지속적인 추적관찰이 필요하다.

치료 대상자는 6개월 이상 HBV 감염의 혈청학적 증거, 즉

HBsAg, HBeAg, HBV DNA가 양성이면서 ALT가 지속적으로 증가되어 있을 때 만성 B형 간염의 면역 제거기로 진단하고 치료를 고려할 수 있으나 ALT의 상승이 만성 B형 간염에 의하지 않은 경우(전신 감염, 요로감염, 지방간염, 월경병, 근육병 등)도 있으므로 유의하여야 한다^{2,4)}.

소아기의 만성 간염에 지금까지 인정된 치료 약제는 인터페론(interferon-alpha; IFN)과 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)인 라미부딘(lamivudine)이 있다. 치료 시작 시의 HBV DNA가 낮고 ALT가 정상의 2배 이상이어서 HBV에 대한 면역 반응이 활발해 보이는 경우와 간조직검사에서 염증반응이 심할수록 interferon- α 나 lamivudine의 치료에 반응할 가능성이 높다⁵⁻⁷⁾. ALT가 정상인 만성 보유자는 interferon 또는 lamivudine의 치료 대상이 아니다.

본 론

1. 감염 경로와 예방

1) HBV 전파

HBV의 감염 시기가 신생아일 경우 90% 가까이에서 HBV 보유자가 되며 1-5세에 감염되면 30%, 큰 소아, 청소년, 성인기에 감염되면 2-8%가 HBV 보유자가 된다^{8,9)}. 수평 감염 후 90% 이상에서 자연적으로 치유되는 성인과 달리 신생아에서는

접수 : 2007년 7월 25일, 승인 : 2007년 8월 30일
 책임저자 : 최병호, 경북대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence: Byung-Ho Choe, M.D., Ph.D.
 Tel : (053) 420-5704 Fax : (053) 425-6683
 E mail: bhchoi@knu.ac.kr

면역 체계가 미숙하기 때문일 것으로 추정된다.

우리나라 소아에서 HBV의 주된 전파는 수직 감염(주산기 감염)에 의한 것이다. 수직 감염의 전파기전은 분만 시 또는 자궁내 감염을 들 수 있다. 출생 시 신생아의 대부분이 HBsAg 음성인 것으로 보아 분만 시 감염이 대부분을 차지할 것으로 보인다. 분만 시 감염의 경로로는 태반을 통한 HBV의 전파, 출생 시 양수나 혈액의 흡입 등을 생각할 수 있는데 진통 기간 동안 자궁 수축에 의한 태반 용모의 박리가 생기면서 산모의 혈액이 아기에게 수혈되는 것이 큰 원인일 것으로 생각한다^{10, 11)}. 자궁 내 감염의 위험 요인으로는 HBeAg 양성 산모이면서 절박 조기 산통이 있었던 경우를 들 수 있으며 태반 내의 용모 모세혈관 내 피세포에서 HBV를 발견할 수 있었던 것으로 보아 HBV가 자궁 안에서 태아에게 넘어갈 수 있을 것으로 보인다¹²⁾.

HBV가 모유에서 검출은 되고 있지만 HBV 감염 산모의 아기에게 출생 후 예방접종과 HBIG를 투여하였다면 모유수유를 하여도 분유수유아와 비교하여 감염률에 차이가 없기 때문에 전세계적으로 모유수유를 금하지 않고 있다^{13, 14)}.

2) 수직 감염의 예방

신생아에게 수직 감염을 예방하기 위해 산모의 산전 검진은 꼭 필요하며 분만 시 HBsAg의 확인이 필수적이다. HBsAg 양성 산모에서 신생아로 수직 감염을 예방하기 위해 출생 즉시, 늦어도 생후 12시간 이내에 HBV 백신과 HBIG 0.5 mL를 접종 부위를 달리하여 신생아에게 동시에 투여한다⁸⁾.

HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 산모의 경우에는 수직 감염을 예방하지 않으면 신생아의 85-90%에서 HBsAg이 양성인 된다. HBsAg 양성인 산모가 HBeAg, HBV DNA 음성인 경우에는 수직 감염률이 5% 미만으로 현저히 감소한다. 수직 감염 예방조치를 통해서 HBV 감염을 85-95%에서 예방할 수 있으며 출생 24시간 이내에 B형 간염 백신만 투여하였더라도 70% 이상에서 예방이 된다¹⁵⁾. 우리나라에서 2003년에 848개 병원을 대상으로 대규모로 설문 조사를 한 결과 연 100명 이상의 분만을 받는 341개 병원의 91.9%에서는 수직 감염 예방 조치를 90% 이상에서 실시한다고 응답하였다¹⁶⁾.

전국적으로 신생아에게 예방접종 프로그램을 시행했던 대만의 보고에 의하면 HBsAg 양성률이 예방접종 사업 이전에 2세까지 9.8%이던 것이 예방접종 사업 시작 이후 출생한 15세 이하의 어린이에서는 0.7%까지 감소됨을 보고하였다^{17, 18)}. 또한 예방접종이 이루어지기 이전에 출생한 6-9세 어린이의 간세포암 발병률이 10만 명당 0.52명에서 전국적 예방접종이 이루어지기 시작한 이후 출생한 같은 연령에서는 10만 명당 0.13명으로 현저하게 감소되었음을 보고하였다¹⁹⁾. 반면에 HBsAg 양성 어린이의 S 유전자 돌연변이율은 1984년 7.8%이었던 것이 1994년에는 28.1%까지 증가하였다고 보고되었다²⁰⁾.

응급으로 분만하는 경우나 산전 검진을 받지 않은 경우 등과 같이 분만 당시 산모의 HBsAg 여부를 즉시 확인하기 어려운 경우에 출생한 신생아에게도 출생 즉시, 늦어도 12시간 이내에

초회 접종을 실시하여야 하며 이 경우 예방접종과 함께 HBIG도 초기에 투여할 것을 고려하여야 한다¹⁵⁾. 우리나라에서 2003년 조사한 설문문에 따르면 산모의 HBsAg 여부를 확인할 수 없는 경우에 84.4%의 병원에서는 HBIG를 산모의 HBsAg 결과를 알기 전에는 투여하지 않았다¹⁶⁾.

HBeAg 양성인 산모에게 임신 마지막 달에 lamivudine을 미리 사용하여 혈 중 HBV의 농도를 낮춘 후에 아기를 분만하게 되면 분만 시 예방접종과 HBIG를 투여했음에도 불구하고 감염되는 아기를 줄일 수 있을 것으로 기대되지만 아직 논란이 되고 있다^{21, 22)}.

분만 시 HBV의 전파를 차단하기 위해 제왕절개술에 의한 분만도 시도된 적이 있으나 논란이 되고 있으며 권장되지는 않고 있다. 대만에서의 보고에 따르면 제왕절개술에 의한 분만아(6/62, 10%)보다 정상 자연 질식 분만아(96/385, 25%)에서 HBV 감염률이 높다고 하였다. 그러나 최근 중국에서 144명의 정상 자연 질식 분만아와 40명의 산과 겸자 또는 진공 흡인에 의한 분만아, 117명의 제왕절개술에 의한 분만아를 비교 연구한 결과에 따르면 생후 12개월에서 아기의 anti-HBs 생성률은 각각 78.9%, 84.6%, 86.4%이었고 HBsAg 양성률은 8.1%, 7.7%, 9.7%로 비슷하게 나타났다^{23, 24)}.

2. 만성 B형 간염의 자연경과

HBV 자체는 간세포를 파괴하지 않으며 HBV 감염에 관련된 간 손상은 숙주의 면역 반응에 기인한다²⁵⁾. 만성B형 간염의 자연 경과에는 면역 관용기(immune tolerance phase), 면역 제거기(immune clearance phase), 비증식기(non replicative phase)로 나눌 수 있다(Fig. 1). 수직 감염에 의해 HBV가 감염된 영아는 HBV에 대해 면역 관용을 보이게 되어 HBV가 증식하고 HBeAg이 양성이지만 감염된 간세포에 대하여 T 세포가 면역 반응을 가져 간 손상이 거의 없고 ALT치도 정상이다. 면역 관용기에 있어서 HBeAg 양성은 활동성 간염이란 의미가 아니다.

면역제거기가 되면 간 조직의 괴사가 동반되면서 손상된 간세포에서 나온 transaminase에 의해 ALT치가 상승한다. 이후 감

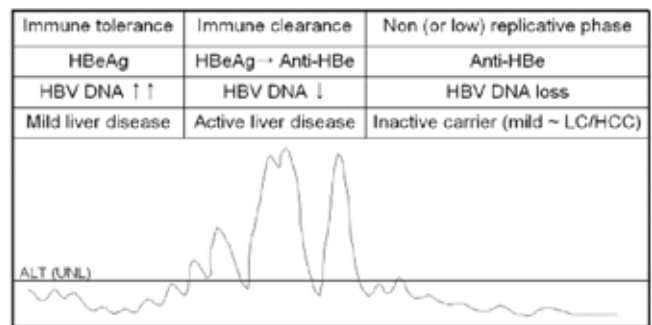


Fig. 1. Natural history of chronic hepatitis B. Abbreviations : LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; UNL, upper limit of normal range.

염된 간 세포가 제거되면서 HBeAg이 음전되고 anti-HBe가 양전되는 HBeAg 혈청전환이 생기고 HBV의 증식이 사라지는 비증식기가 된다²⁶⁾. 자연적인 HBeAg 혈청 전환은 유아에서부터 40대까지 다양한 시기에 나타나는데 주로 15-30세 사이가 흔하다. 수직 감염이 전파의 주 경로가 되는 아시아권에서는 면역제거기가 오는 시기가 좀 더 늦어 30-40대가 흔하다²⁷⁾. 혈청 전환이 일어나기 전인 소아 연령에서는 많은 감염자가 HBeAg 양성이다.

수직 감염이 대부분인 동아시아에서 소아 만성 B형 간염의 자연 경과를 살펴보면 대만의 경우 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^{17, 28)}. 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 하였다²⁹⁾. 즉, 소아청소년기에 면역제거기가 와서 자연적인 HBeAg 혈청전환이 일어나는 경우가 1/3 정도 된다는 것을 알 수 있다.

만성 B형 간염을 가진 소아의 간조직 소견은 염증과 섬유화 정도가 경증인 경우가 대부분이지만 심한 경우도 있다. HBeAg 양성이면서 ALT가 증가된 경우에는 소아청소년(1-19세, 평균 9.8세)에서도 간생검의 반 이상에서 섬유화가 중등도 이상으로 진행되어 있었고 간경변으로 진행된 경우도 있었다³⁰⁾.

HBV의 만성 감염을 가진 소아의 경우 대부분 무증상이지만 간경변이나 간세포암으로 진행할 위험성을 내포하고 있으며, 이는 HBeAg 혈청전환이 생길 때까지 걸린 기간과 비례한다³¹⁻³⁴⁾. 특히 면역 제거기에 간 손상의 진행을 막지 않고 간염을 방치한 경우에는 설사 HBeAg 또는 HBsAg의 혈청전환이 자연적으로 생기더라도 후에 간경변이나 간세포암으로 진행되는 것을 막을 수 있다는 보장은 없다^{35, 36)}.

그러므로 만성 B형 간염의 치료의 목표는 간병변이 비가역적으로 악화되기 전에 HBV 증식의 중단, ALT의 정상화, 간 조직병리의 회복을 통해 간경변 또는 간세포암으로 진행되는 것을 막아 합병증을 예방하고 사망률을 감소시키는데 있다³⁷⁾. 즉, 면역 제거기에 간 조직 괴사와 섬유화가 심하고 경과가 오래 갈수록 간경변증으로 진행할 가능성이 높으므로 간의 염증이 동반된 면역제거기에 해당하는 시기를 짧게 하여 간의 염증을 회복시켜 주는 것이 중요하며 간염을 방치하거나 민간요법 등으로 간염을 악화시키는 일은 피해야 한다. 이는 소아라고 해서 예외일 수는 없다.

혈중 ALT와 HBV DNA는 높으면서 HBeAg 음성인 만성 B형 간염은 소아기에 흔하지는 않지만 precore mutant 바이러스에 의한 HBeAg 음성 만성 B형 간염으로서 면역제거기에 해당한다면 역시 치료가 필요하다³⁸⁾.

3. 면역 관용기의 HBV 보유자 및 자연적 혈청전환기 환자 관리

Lai 등^{39, 40)}의 보고에서는 interferon 치료군과 대상군 모두 8%의 저조한 성적을 내었는데 이는 ALT치가 정상인 중국인 소아 HBV 보유자를 대상으로 하였기 때문이다. HBeAg이 양성이면서 간 기능이 정상인 면역 관용기의 환자들에서는 interferon의 치료 효과가 없으므로 정상 혈청 ALT치를 보이는 환자에서는 추적 관찰만 정기적으로 시행하면 되겠다^{40, 41)}. Lamivudine 또한 면역 관용기의 무증상 만성 HBV 감염 환아에 사용하는 것은 내성 HBV의 출현만 높여주고 간 조직과 간 기능의 회복을 기대할 수 없으므로 interferon- α 와 마찬가지로 추천할 수 없다⁴²⁾.

HBsAg만 양성인 건강 HBV 보유자나 HBeAg이 양성이라도 간 기능이 정상인 면역 관용기의 환아는 6개월 또는 1년 단위로 간 기능검사를 하여 치료시기를 놓치지 않도록 하여야 할 것이다.

HBV의 증식과 면역제거가 동시에 존재하는 기간이 길어질수록 간 손상이 심해지게 되고 예후도 나빠지게 된다. 그런데 높은 ALT치와 낮은 HBV DNA를 동시에 보이는 시기는 interferon 치료에 반응이 좋을 것으로 예상되는 시기인 동시에 면역 제거기의 끝 부분에 해당되는 자연적 혈청전환기 환자들과 겹치게 된다^{41, 43)}. 그러므로 interferon은 HBeAg의 자연 음전 가능성이 높은 환자들에서 주로 효과가 있음을 시사하며 interferon 치료 전의 ALT치가 매우 높고 HBV DNA가 매우 낮은 환자의 상당수는 자연적인 혈청전환 시기에 interferon 치료를 받았을 가능성이 높으므로 interferon 치료 성적에 덤이 생겼다고 볼 수 있다. HBV DNA가 매우 낮고(<10 pg/mL 또는 최근 2 log의 감소) ALT가 정상 상한치의 10배 이상(> $\times 10$ UNL; 10 times of the upper limit of the normal range)인 경우에는 자연적 혈청전환 과정에 있으므로 조금 더 지켜보는 것도 하나의 선택이 될 것으로 생각한다.

소아 만성 HBV 감염자에 대한 일반적인 관리의 원칙은 다음과 같다⁴⁴⁾.

- 1) 최소 6개월 간격을 두고 HBsAg, anti-HBc IgG가 2번 이상 양성임을 확인하여 감염이 만성임을 확인함.
- 2) 만성 간염의 평가를 위해 2세 이상의 소아에서는 매 6-12개월마다 ALT를 측정.
- 3) 정상 ALT치를 보이는 소아인 경우 추적 검사만 실시(매년 HBeAg, anti-HBe를 검사하여 자연적인 혈청전환이 생기는지 확인함).
- 4) 지속적으로 ALT치가 정상 상한치의 1.5-2배 이상으로 3개월 이상 높으면서 자연 혈청전환의 증거가 없는 소아인 경우 간생검과 치료를 고려함.
- 5) 정기적 진찰을 통해 만성 간질환의 증거가 있는지 찾음.
- 6) 집안 접촉인들이 HBV에 면역을 가지고 있는지 확인하고

예방 접종을 실시.

7) 모든 B형 간염 환자와 HBV 보유자에게 A형 간염 백신을 접종함.

8) 혈청 alpha-fetoprotein은 매년 측정하고, 간 초음파는 적절한 시기부터 시작하여 정기적으로 검사함.

9) 학교 생활, 운동, 일상 활동에 제한을 두지 않음(단, 타인에게 혈액을 통한 전염을 방지하기 위한 상담 교육 실시).

4. 면역 제거기의 만성 간염 환아에 대한 치료

1) Interferon- α

일반적으로 서양인에 비해 아시아인의 만성 B형 간염에서 interferon의 치료 효과가 낮은 이유로서는 수직 감염과 영유아기 감염이 동양인의 주된 감염 경로이며 감염 기간이 길다는 점을 들고 있다⁴⁵⁾.

Interferon- α 의 장기 효과에 대한 연구에서 HBeAg 양성 환자를 50개월 이상 장기 추적 조사해 본 결과 치료군의 51%와 대조군의 28%에서 HBeAg이 소실되었다고 보고하였다⁴⁶⁾. 특히 interferon- α 치료에 반응을 한 성인에서 장기 추적(1.1-11.5년) 관찰한 결과 치료에 반응이 없었거나 치료를 받지 않았던 군보다 간경변으로 진행되는 것이 적었고 간세포암의 발생도 유의하게 적어 생존율과 예후를 더 좋게 한다고 하였다⁴⁷⁾. 또한 interferon에 반응한 만성 B형 간염의 경우 간 조직의 섬유화 정도의 호전에는 효과가 없더라도 피사-염증 등급은 낮아져서 조직학적 호전을 보임이 알려져 있다⁴⁸⁾. 치료 후 시간이 지남에 따라 ALT 치와 HBV DNA는 혈청전환군, 비전환군 모두에서 의미 있게 감소하는 것을 보여주어 혈청전환 유무를 떠나서 보더라도 interferon 치료가 소아의 만성 B형 간염 환아에서 HBV의 증식을 억제하는 측면에서는 효과가 있는 것임을 보여주고 있다^{49, 50)}.

한편 유럽의 소아 만성 B형 간염 환아 107명에 대한 interferon 치료 후 5년간의 추적 관찰 결과 HbeAg 소실률은 치료군에서 60%, 비치료군에서 66%로 나타나 차이가 없었으며, 치료군 중 치료 비반응군도 50%에서 HbeAg이 소실되는 것으로 나타나 interferon 치료는 단지 자연적 HBeAg 혈청전환을 촉진하는 것이라고 시사하였다⁵¹⁾. 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. 반면에 치료 전 ALT가 높았던 소아에서의 interferon 치료는 치료하지 않은 군에 비하여 장기적으로 보면 HBeAg 혈청전환이 더욱 촉진되었다고 보고되었다⁵²⁾. Interferon 치료를 받은 소아에서 5세 이하에서 치료 성적이 78%(7/9, 5명은 HBsAg 소실)로 5세 이후의 23%(3/13)보다 좋았다는 보고도 있다⁵³⁾. 강조하자면 소아의 만성 간염도 장기간 염증의 정도가 심하게 지속될수록 간경변이나 간세포암의 발생이 성인기에 증가하게 될 것이므로 조기에 진단하여 면역제거기 동안에 적절히 치료하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

우리나라 소아에서의 interferon 치료성적은 치료 종료 후 6-18개월 관찰 시 HBeAg/anti HBe 혈청전환율이 26-60%정도로 다양한 결과를 보여 주고 있으나 아쉽게도 대조군이 없는 연구가 대부분이었으며 대상 환자의 선정 기준과 추적 기간도 서로 다른 연구였다^{4, 49, 54-56)}. Interferon- α 의 대규모 다국적 무작위 비교 임상 연구를 1998년에 Sokal 등이 처음으로 소아를 대상으로 실시하였는데 144명의 만성 B형 간염 환아 중 치료군의 혈청 전환율은 24주 쯤 26%(18/70)였고 대조군은 48주 쯤 11%(8/74)로 나타났다⁵⁷⁾. 간 효소치가 상승되어 있는 경우에는 구미권 출생 소아와 아시아권 출생 소아간에 HBeAg 소실률의 차이가 거의 없었다^{49, 50, 57)}. 구미지역에서는 interferon- α 치료를 받은 소아의 10%에서 HBsAg의 소실이 있었고 치료받지 않은 경우에는 1% 만의 소실이 있었다⁵⁷⁾. 중국에서 interferon 치료 후 장기 추적 관찰한 결과 불과 2.4%에서만 HBsAg이 소실되었다⁵⁸⁾.

HBV 유전자형 B에 감염된 만성 간염 환자가 유전자형 C에 비해 자연적 HBeAg 혈청전환율도 높고 interferon 치료의 반응도 좋다고 알려져 있으나 한국인의 HBV 유전자형은 대부분 유전자형 C로 알려져 있다^{4, 59-61)}. 한편 HBV 유전자형 C에 감염된 만성 간염 환자에게 interferon 치료는 장기간 치료가 단기간 치료보다 우수할 것이라는 보고도 있다⁶²⁾.

소아에서 prednisone 시동(priming) 후 6 megaunits(MU)/m²의 표준 용량 interferon 치료를 하거나, 또는 고용량(10 MU/m²) interferon 요법은 표준 용량 interferon 단독치료에 비하여 치료 효과가 높지 않아 통상적으로는 권고되지 않는다^{63, 64)}. 주 1회 투여하는 peg(pegylated) interferon이 현재 개발되어 치료 효과를 더 높일 수 있을 것으로 기대되고 있다⁶⁵⁾.

Interferon의 부작용으로는 치료초기에 몸살 증상이 흔하게 나타나며 골수 억제, 정서 장애 등이 심각한 문제가 될 수도 있으며 감상생 기능 저하증도 생길 수 있으므로 정기적인 관찰이 필요하다^{66, 67)}.

2) Lamivudine

1990년대 후반에 등장한 lamivudine은 경구용 항 HBV제로서 최초로 효과를 인정받았다는 점에서 만성 B형 간염의 치료에 획기적인 발전의 계기를 마련하였다. Nucleoside analogue인 lamivudine은 HBV의 역전사효소를 억제하므로 DNA polymerase를 통한 HBV의 증식을 저지할 뿐만 아니라 HBV의 양이 감소됨에 따라 T세포의 항바이러스 면역 반응을 회복시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁶⁸⁾. 혈청 HBV DNA가 2-4주 내에 검출되지 않게 되며 이어 혈청 ALT치가 정상화되고 HBeAg 혈청전환을 촉진하며 간내 염증 및 섬유화도 호전시킬 수 있다⁶⁹⁻⁷²⁾.

Lamivudine은 성인 환자에서 널리 쓰이면서 그 동안 많은 연구가 이루어졌으나 lamivudine 1년 치료 후 성적은 interferon에 비해 크게 우수하지는 않았고 약제 내성과 약제에 의한 HBV의 돌연변이 등이 문제가 되기 시작하였다^{7, 73)}. 또한 치료 종결

후 재발이 문제가 되는데 HBeAg 혈청전환 전이나 직후에 lamivudine을 중단할 경우 재발이 잦게 된다^{74, 75}. Lamivudine은 interferon과 마찬가지로 ALT가 정상인 환자에서는 치료 효과가 없었다⁴².

한편 interferon 무반응자에서도 interferon 치료를 받은 적이 없는 환자와 비교하여 lamivudine의 반응에는 차이가 없어서 효과적으로 사용할 수 있다고 한다^{76, 77}. 또한 HBV 유전자형 B와 C에 대한 치료 효과에도 차이가 없어서 대부분 HBV 유전자형 C로 알려져 있는 한국인에서도 lamivudine이 interferon에 비해 우리나라에서는 선호될 수 있는 치료제라고 생각한다^{60, 61, 78, 79}.

(1) Lamivudine의 장기 치료 효과와 내성 발현

Lamivudine 투여 후 성인에서의 HBeAg 혈청전환은 1년 후 16-18%, 2년 후 27%, 3년 후 40%에서 일어나는 것으로 알려져 장기 투여가 유리하다고 알려져 있다^{69-72, 80}. Lamivudine으로 6개월 이상(평균 20개월) 치료 받았던 우리나라 성인 519명을 대상으로 HBeAg 혈청전환의 누적률을 살펴본 결과 1, 2, 3, 4년 째 28, 39, 49, 53%에 달하였다⁷⁵. 한편 중국의 성인 환자 429명을 대상으로 lamivudine을 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 그쳐 우리나라보다 치료 성적이 낮았다⁸¹.

면역 제거기의 만성 B형 간염 환자에게 lamivudine 단독의 장기 치료요법이 일차적으로 추천되고 있으며 lamivudine을 장기적으로 투여할 경우 치료 반응의 지속성과 안정성에 대한 연구도 되었다^{82, 83}. 치료 중 HBV DNA가 다시 증가하는 돌과 현상은 대부분 HBV 변이종의 발생에 의하지만 YMDD 돌연변이 없이도 불규칙한 약물 복용에 의해 원 HBV의 재증식에 의한 돌과 현상이 생길 수 있기 때문에 치료 시작 시 환자에게 철저한 복용 지도를 하여야 한다.

Lamivudine의 치료 기간이 증가할수록 HBeAg 혈청전환율이 증가한다는 것은 잘 알려져 있으나 치료 종료 시점에 대한 명확한 지점이 없기 때문에 환자 개개인의 치료 반응에 따라 다르게 치료 기간을 정하고 있다^{80, 83, 84}. Lamivudine은 간세포 핵 내에 존재하는 HBV의 covalently closed circular DNA(ccc DNA)에는 영향을 미치지 못하여 1년 간 치료를 하더라도 감염된 간세포의 10%는 살아남을 수 있으므로 1년 이상의 치료 기간이 필요하다고 한다^{85, 86}. HBeAg 혈청전환이 생긴 121명의 환자에서 lamivudine 치료 종료 후 평균 9개월째에 66명(6개월 이내 48명)이 재발하였다는 우리나라 성인의 연구 보고를 참작하면 우리나라에서 상대적으로 재발률이 높아 보이므로 치료 종료 시점이 더욱 중요한 문제일 수밖에 없다⁷⁵. Hong 등⁸⁷의 보고에서는 HBeAg 혈청전환이 일어난 후 lamivudine을 중단할 경우 lamivudine을 추가로 6개월 이상 더 치료한 군에서 치료 반응의 지속성이 치료 중단 2년 후에도 90%로 나타나, 추가로 6개월 미만을 더 치료하고 중단한 군의 20%보다 의미 있게 치

료 반응 유지율이 높았다⁸⁷. 즉, HBeAg 혈청전환 전이나 직후에 lamivudine을 중단할 경우 재발이 흔하다. 최근에는 재발률을 줄이기 위하여 치료 종료 시점을 HBeAg의 혈청전환점을 기준으로 하여 그 이후로 충분히 뒤로 잡는데 초기에 혈청전환이 일어나고 이후 3개월 간격으로 HBeAg 소실과 HBV DNA 음성이 2회 연속 나오더라도 lamivudine을 최소 12개월 이상 더 투여할 것을 권고하고 있다^{82, 83}. 치료 중에 투약을 중단하면 HBV DNA가 다시 증가하게 된다.

Lamivudine 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 있어, 치료 시작 후 3년째부터는 HBeAg 혈청전환의 증가가 미약하게 되는 것이 lamivudine의 장기투여에 가장 큰 장애요인으로 작용하고 있다^{69, 72, 74, 75, 80, 84, 88}. Lamivudine 내성 HBV의 출현은 HBV의 DNA polymerase에 있는 YMDD motif(tyrosine, methionine, aspartate, aspartate)에 돌연변이가 생기는 것이 대표적인데 이 자리에 lamivudine이 결합하는 것을 방해하여 HBV의 증식이 억제되지 않게 된다⁸⁸. 변이형 HBV가 생기면 lamivudine을 투여하는 도중에 혈청 HBV DNA가 증가하는 바이러스성 돌과 현상(viral breakthrough)이 나타날 수 있고 이후 혈청 ALT치가 증가하는 생화학적 돌과 현상도 나타날 수 있다^{69, 72, 84}. 일부 환자들은 YMDD 돌연변이 발생 후 ALT >×5 UNL을 보이는 급성 악화를 경험하기도 하므로 돌과 현상이 생기게 되면 주의 깊게 환자를 추적 관찰하여야 한다⁸⁹. 그렇지만 변이형 HBV는 야생형보다 복제 장애가 있어 증식력이 낮은 것으로 알려져 있고 변이형 HBV에 의한 간염변도 치료 시작 당시보다는 가볍게 나타난다^{69, 90}. 또한 변이형 HBV에 의한 돌과 현상이 생기더라도 상당수에서 HBeAg의 음전이 일어나는 것으로 밝혀져 lamivudine 투여를 계속할 수 있다^{80, 84}.

한편 HBeAg 양성인 성인의 보상성 간질환 환자에서 lamivudine을 6년간 사용하여도 매우 안전하다고 하여 장기 치료에 대한 우려가 적어졌다⁹¹.

(2) 소아/영유아에서의 lamivudine 치료의 효과

Lamivudine은 2세 이상 소아에서도 미국 FDA의 승인을 받았다(3 mg/kg/day, 최대 100 mg). 물론 면역 관용기에 있는 소아에서는 완전한 치료 효과를 보여주지 않는다⁹². 미국에서 소아를 대상으로 52주간 다기관 무작위 이중맹검 대조군 연구를 실시한 결과 치료 종료 6개월 후 치료군은 23%(44/191), 비치료 대조군에서는 13%(12/97)의 HBeAg 혈청전환율을 보였다($P < 0.05$)⁷.

Lamivudine의 국내 소아에 대한 경험은 아직 부족한 실정이지만 저자 등은 치료 시작 2년 시점에서 비교하였을 때 lamivudine이 interferon보다 치료 효과가 우수한 편이며 부작용도 거의 없다는 연구 결과를 발표한 바 있다⁹³. 1년 누적 혈청전환율

34%는 저자 등이 보고한 interferon 치료군의 1년 성적인 31% (16/51)와 비슷한 성적을 보여 주었다⁵⁰. 반면에 2년째 HBeAg 누적 혈청전환율은 68%로서 저자 등이 보고한 interferon 치료군의 성적인 38%(9/24)에 비해 더 나은 효과가 있어 보였으며 2년째 시점에서 단순 비교하여도 더 효과가 좋았다(65% vs. 37%, $P<0.05$)(Fig. 2)⁴. 생화학적 호전율(혈청 ALT의 정상화율)과 HBV DNA치의 음전율은 lamivudine 치료군에서 치료 1년 시점에 94%로 나타나 저자 등이 보고한 interferon 치료군의 50% 정도에 비해 유의하게 높게 나타났기 때문에 혈청전환이 되지 않았다 하더라도 치료 기간 중 대부분 환자에서 간염의 진행을 막을 수가 있었다고 볼 수 있다⁴.

저자 등이 anti-HBe 혈청전환이 생길 때까지 lamivudine 단독으로 치료를 하고 혈청전환 후 재발이 되지 않도록 최소 6개월을 더 치료한 결과 lamivudine은 대부분의 소아 만성 B형 간염 환자에서도 HBV의 증식을 단기간에 효과적으로 억제하여 간의 염증을 차단하는 것을 보여주었다⁹⁴. 소아에서 적절한 치료 기간은 아직 결정되지 않았으나 lamivudine은 최소 12개월의 투여가 필요하며 지속 반응을 유지하기 위하여 HBeAg 혈청전환이 생긴 후 적어도 6개월 정도의 추가 투여가 필요할 것으로 보인다.

HBsAg의 소실이 성인기에서는 거의 일어나지 않으며 우리나라 소아에서도 interferon 치료 후에 잘 일어나지 않은 것으로 보고되어 왔다^{50, 75}. 구미지역 소아를 대상으로 한 Jonas 등⁷의 연구에서는 lamivudine으로 1년 치료 결과 HBsAg의 소실이 2%(3/191)에 불과하였지만 Sokal 등⁵⁷은 6개월 interferon 치료 후 1년째 HBsAg의 소실이 10%(7/70)라고 보고하였다. 소아를 대상으로 lamivudine 장기 치료를 한 저자 등의 연구에서 특히 7세 미만의 소아에서는 HBsAg의 소실이 치료 시작 2년째 19

명 중 8명(42%)에서 일어나 어릴 때 치료할수록 치료 반응이 좋음을 보여주었다($P<0.001$, vs. age >7)(Fig. 2)⁹⁵. 7세 미만 환자의 HBeAg 혈청전환율은 치료 시작 2년째 89%(17/19)에 달하여 interferon 군의 25%에 비하여 현저하게 좋은 성적을 보여주었는데($P<0.01$), 다변량 로지스틱 회귀 분석(Multivariate logistic regression analyses)에 의해서도 나이가 어릴수록 HBeAg 혈청전환의 가능성이 증가하였다⁴. Hom 등은 나이가 치료 성적에 상관이 없다고 하였으나 치료 기간이 짧아서 그런 것으로 생각한다⁹⁶. 어린 나이에 치료 성적이 더 좋은 이유는 밝혀진 바가 없다.

(3) 소아에서의 lamivudine의 장기 치료 효과와 내성률

소아에서는 만성 B형 간염 치료에서 lamivudine 단독으로 장기간 사용하여 치료한 연구가 드물고 최근에야 장기 치료 효과와 지속성에 대한 보고가 되고 있다^{4, 94}. 소아에서 시행한 연구의 대부분은 lamivudine 단독으로 1년만 치료한 것이 현재까지 발표되어 있는데 비치료군 보다 치료 반응은 우수하였지만 lamivudine 치료를 시작하지 1년째의 평가이므로 누적 치료 효과를 알 수가 없으며 충분 기간 치료를 한 연구가 아니므로 그 치료 성적이 만족스럽지는 못하였다^{7, 97}.

소아 만성 B형 간염 환자들에게 lamivudine으로 장기 치료한 저자 등의 연구에서 Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율이 1, 2, 3년째에 각각 34, 68, 90%로 나타나 interferon 치료군 뿐만 아니라 성인에 비해서도 현저하게 우수한 치료 반응을 보여주었고, 누적 HBsAg 소실률도 1년 11%, 2년 21%, 3년 27%로 높았기 때문에 lamivudine의 장기 치료가 HBeAg 혈청전환율을 높여주고 면역제거기를 현저하게 짧게 해주는 효과가 있으며 우리나라 소아에서 interferon보다 효과가 우수함을 보여주었다^{5, 94}.

HBeAg 혈청전환율을 바탕으로 lamivudine의 치료 효과를 살펴보면 저자 등의 연구 성적은 현재까지 보고된 성인 뿐만 아니라 소아의 연구 성적보다 우수하다^{95, 96, 98-100}. 이러한 현상은 lamivudine 치료를 계속할수록 치료 성적이 좋아짐에도 불구하고 현재까지 소아에서는 라미부딘의 장기 치료 효과에 관한 연구가 없었기 때문에 풀이할 수 있다. 즉, 현재까지 소아에서 시도된 lamivudine 연구는 대부분 12개월만 치료하였다는 점이 한계이다^{96, 98, 99, 101, 102}.

최근 Sokal 등도 소아 환자에서 lamivudine 치료 1년째 반응이 없었던 경우 치료를 계속하면 2년째의 치료 효과는 증가하였다는 연구를 발표하였다. 1년 치료 후 HBeAg이 소실된 환자에서 치료 반응은 89%(48/54)에서 지속되었다. 그러나 2년째 YMDD 변이의 발현율은 64%(66/103)로 성인보다 높았다는 점이 저자 등의 연구와 다른 결과였다^{103, 104}.

소아에서는 lamivudine에 의한 HBV의 돌연변이가 성인에서 보다 상대적으로 적을 것으로 생각하며 소아에서 현저히 좋은 lamivudine 치료 성적도 이와 무관하지 않을 것으로 생각한다. 저자 등의 연구에 의하면 돌파현상은 치료 시작 1년 후 10%

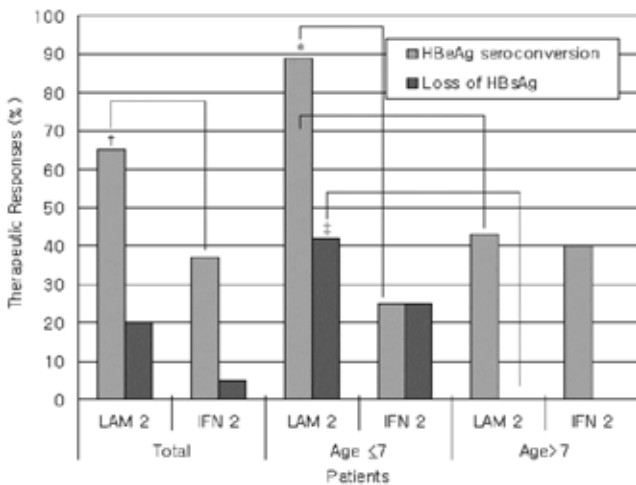


Fig. 2. Therapeutic efficacy in children treated with lamivudine (LAM) or interferon (IFN) according to age difference, 2 years after the initiation of treatment ([†]vs IFN 2, $P<0.05$; ^{*}vs. IFN 2, age ≤7, and vs. LAM 2, age >7, $P<0.01$; [†]vs. LAM 2, age >7, $P<0.01$)

(4/40), 2년 후 23%(9/40)로 나타나 lamivudine 내성률도 기존 보고보다 적었다^{4, 7, 103}. 그러나 환자의 순응도가 떨어질 경우에는 돌연변이가 필연적으로 증가할 수밖에 없다¹⁰⁵. 최근 발표된 일부 연구 결과에서 소아 연령에서 오히려 lamivudine의 내성률이 높게 나오는 것은 lamivudine에 이미 노출된 환아를 포함한 연구였거나 환자의 순응도가 떨어지는 것을 의심할 수 있는 부분이 있다^{103, 106, 107}.

Lamivudine의 단점으로 지적되는 장기 투약 문제에 있어서도 lamivudine 사용 중에 임상적으로 특별히 심각한 부작용을 찾을 수 없다. 일부 성인에서 보인 'lamivudine 중단 후 악화현상'(lamivudine withdrawal flare)도 소아에서는 아직 보고된 바가 없으며 YMDD 돌연변이로 내성이 생긴 환아에서도 급성 악화 현상은 발생하지 않았다^{94, 104}.

(4) Lamivudine과 interferon의 단독 또는 병합요법 효과

Lamivudine과 interferon을 병용하여 치료한 경우에도 그 치료 성적은 interferon 단독으로 치료하였을 때와 비슷하다고 하였다¹⁰⁸. 소아에서 시행한 interferon과 lamivudine 병합요법 치료군과 고용량 interferon 치료군과의 비교 연구에서 HBeAg 혈청전환율에 의미 있는 차이가 없었는데 interferon 치료 시에 lamivudine을 12개월 정도 병용하는 것은 치료 효과를 향상시키지 못함을 시사하였다⁹⁸. 또한 lamivudine/interferon 병합요법은 YMDD 변이 HBV의 출현을 막지 못하였다¹⁰⁰. 소아에서 lamivudine 치료를 먼저 3개월 시행한 후에 lamivudine과 고용량 interferon 병합요법을 이어서 하였을 때의 치료 성적이 기존에 비하여 좋다고 보고된 바 있으나 총 치료 기간이 길게는 21개월에 해당하는 등 치료 기간만을 두고 보면 저자 등의 lamivudine 단독 치료 성적(18개월 HBeAg 혈청전환율 55%)과 다르지 않았다^{93, 95, 109}. 즉, lamivudine 선 유도에 의한 치료 효과라고 판단하기보다는 오히려 치료 기간이 늘어남에 따른 치료 반응의 촉진으로 생각할 수도 있다. 최종 치료 반응률이 병합요법을 하더라도 비슷하기 때문에 소아에서는 병합요법이 추천되지 않는 추세이다¹¹⁰.

그러나 일부 소규모 연구에서 Yilmaz 등은 interferon- α 2a(10 MU/m²)와 lamivudine 병합요법을 받은 소아 만성 B형 간염 환자의 치료 성적이 성공적이었다고 보고하였으며 IFN 치료 전 3개월 동안의 lamivudine 유도(induction)는 필요하지 않아 보인다고 하였다¹¹¹. 또한 Kansu 등도 lamivudine과 IFN- α 2a(9 MU/m²) 동시 병합요법이 연속(lamivudine 2개월+IFN) 병합요법보다 antiHBe 혈청전환을 촉진하고 치료 반응을 높인다고 하였다¹¹².

최근 면역 관용기에 있는 소아에게 lamivudine을 먼저 2개월간 투여한 후 lamivudine/interferon 병합요법으로 10개월 추가 치료를 시도한 연구가 발표되었는데 22%(5/23)에서 HBeAg 혈청전환이 일어났고 17%(4/23)에서는 HBsAg 혈청전환도 생겨 면역 관용기의 소아 환아에게도 치료 효과가 있음을 보고하였다¹¹³. 물론 치료 성적이 면역제거기에 들어섰을 때보다 훨씬 못하

고 치료되지 않은 경우 발생하는 YMDD 돌연변이를 감안하면 일반적인 치료 방법이 될 수는 없겠으나, 지금까지 치료 반응이 좋지 않다고 알려진 면역 관용기의 소아에서도 치료 반응이 생길 수 있음을 알게 해준 연구라고 생각한다.

3) Adefovir

Lamivudine의 치료 중에 내성이 생기거나 돌연변이로 인한 돌파현상이 생길 경우 치료를 계속할지에 대해서는 아직 논란 중에 있으며 연구가 더 필요하다. HBeAg 혈청전환이 되지 않은 상태에서 HBV의 억제 유지된다면 치료를 계속하면 된다. 그런데 바이러스성 돌파현상이 나타난 경우에는 ALT가 정상이고 간질환이 문제되지 않는다면 lamivudine 치료를 중단하는 것이 추천되고 있지만 치료를 지속하기도 한다. 바이러스성 돌파현상이 생긴 경우 lamivudine을 중단할 경우에는 ALT가 상승하는지 수개월간 관찰하여야 한다. Lamivudine을 계속 사용하는 중 ALT가 증가할 경우, 또는 바이러스성 돌파현상이 지속되어 lamivudine을 중단한 후 ALT가 증가할 경우에는 interferon 또는 새로운 nucleostide analogue의 사용도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다¹¹⁴.

Adefovir는 다른 nucleostide analogue를 사용한 적이 없는 환자에게 치료할 경우 내성 발생이 3년에 3% 정도로 낮은 것으로 알려졌으나 lamivudine에 내성이 생긴 환자에서는 1년 6.4%, 2년 25.4%로 adefovir에도 교차 내성이 증가됨이 보고되었다^{115, 116}. Adefovir 등은 성인에서는 일차적으로도 사용되고 있으나 소아에서는 경험이 부족하고 현재 건강보험이 적용되지 않으므로 lamivudine에 내성이 생긴 소아 환아 일부에서 시도되고 있다¹⁰⁴. 올해 유럽소아소화기학회에서 Sokal 등은 HBeAg 양성 만성 B형 간염 소아를 대상으로 adefovir 치료 결과를 보고하였는데 adefovir 48주 치료 후 ALT 정상화와 HBV DNA 음전이 대조군에서 0%였던 반면 치료군에서는 23%이었으며, 48주 치료 동안 내성이 발생하지 않아 2-18세 소아에서도 안전하다고 결론지었다¹¹⁷. 최근 entecavir와 peginterferon α -2a도 성인에서 FDA의 승인을 받았는데 내성 문제에서 lamivudine에 비해 장점을 가지고 있다^{118, 119}.

결론

만성 간염 환아에 대해 치료를 결정할 경우 가장 중요한 것은 환자의 선택과 치료 시기 결정이다. 만성 B형 간염의 병인 및 자연 경과, 치료 시기와 방법, 환아 정기 검사 및 장기 관리 등을 감안하면서 치료하여야 하고 성장과 발달에 대해서도 고려를 하여야 한다. 치료 기간은 아직 완전히 정립되지는 않았지만 환자 개인에 따라 결정되어야 하는데 나이, 치료 전 상태, 치료 반응, 동반된 질환이나 금기 사항, 부작용 등을 고려하여야 한다.

치료 시작 시의 HBV DNA가 낮고 ALT가 정상 상한치의 2배 이상이어서 HBV에 대한 면역반응이 활발해보이는 경우에는 치료에 반응할 가능성도 높으므로 면역제거기에 들어서면 바로

치료를 시작할 수 있도록 하는 것이 좋을 것으로 생각한다^{6, 7)}. 소아 연령의 만성 B형 간염 치료에서 일차 치료 약제로 전통적으로 알파 interferon이 사용되어 왔다. Interferon은 주사제이고 부작용이 있지만 치료기간이 정해져 있고 지속적인 반응을 보이며 내성 바이러스가 발생하지 않는 장점이 있다.

Lamivudine은 장기 치료가 필요하지만 부작용도 적고 치료 반응이나 비용 면에서 우수하다. Lamivudine 치료를 시작한 후에는 치료 중 약제 내성에 의한 YMDD 돌연변이 발생문제와 치료 종료 후 재발을 감안한 치료 중단 시기 등을 충분히 예상할 수 있어야 한다. HBeAg의 소실 없이 또는 소실 후 수개월 이내에 임의로 lamivudine 투여를 중단하면 HBV의 증식이 다시 일어나 lamivudine 중단 후 간염(lamivudine withdrawal hepatitis)이 생길 수 있으므로 주의해야 한다⁶⁹⁻⁷¹⁾.

저자 등이 8년 동안 추적 관찰해 본 결과 치료 반응(HBeAg 소실)도 장기적으로 지속되었고 재발과 돌과 현상도 성인에 비하여 적었다¹⁰⁴⁾. 특히 유아기 환자에서는 HBsAg의 소실이 더 잘 일어나는 등 치료 반응이 더 우수하게 보였다⁴⁾. 그러므로 부모 중에 HBV 보유자가 있는 경우 자녀들에 대한 HBsAg/anti-HBs검사를 하고 HBV에 감염되었다면 정기적인 추적 검사를 시행하도록 권고해야 한다. 영유아기라 하더라도 경과 관찰 중 혈청 ALT치가 증가하기 시작하는 면역제거기에 들어서면 적극적인 치료를 시도하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

결론적으로 한국의 소아 만성 B형 간염 환자에서 lamivudine의 장기 치료는 HBeAg 혈청전환을 가속화시키며 면역제거기 동안의 간염의 악화를 예방해주므로 소아에서도 lamivudine을 일차 치료 약제로 사용할 수 있다. 현재 안정성과 효과를 고려한 소아 만성 B형 간염의 치료 지침이 제정 중에 있다.

References

- 1) Choe BH. Hepatitis B Vaccine: Prevention of Perinatal Infection and Management of Nonresponder. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:91-100.
- 2) Choe BH. Management of chronic hepatitis B in children. In: Joint seminar of Korean gastroenterology society; 2003; Seoul: 2003. p. 250-61.
- 3) 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.
- 4) Choe BH, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared to interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:92-8.
- 5) Kim JO, Choe BH. Long-term lamivudine treatment in children and adolescence with chronic hepatitis B: predictors of therapeutic response and lamivudine resistance. In: Seoul International Liver Symposium; 2007; Seoul; 2007. p. in press.
- 6) Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:131-7.
- 7) 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.
- 8) Hepatitis B. In: LK Pickering, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village, IL: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics 2006;335-55.
- 9) Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:433-7.
- 10) Ohto H, Lin HH, Kawana T, Etoh T, Tohyama H. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987;21:1-6.
- 11) Stiehm ER, Ammann AJ, Cherry JD. Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections. *N Engl J Med* 1966;275:971-7.
- 12) Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-6.
- 13) Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.
- 14) Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003;57:100-2.
- 15) Hepatitis B. In: Guideline of vaccination 5th ed: Korean J Pediatrics 2002:48-60.
- 16) Kim B, Seo K, Park S, Kim Y, Park O, Lee H, et al. Evaluation of prevention program for neonatal vertical transmission from HBsAg positive mother in Korea. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:2067-72.
- 17) 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.
- 18) Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
- 19) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
- 20) Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999;30:1312-7.
- 21) Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002;359:1488-9.
- 22) van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B

- virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
- 23) Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:833-4.
 - 24) Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J* 2002;115:1510-2.
 - 25) Jonas MM. Interferon-alpha for viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:93-106.
 - 26) Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991;38:14-21.
 - 27) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
 - 28) 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.
 - 29) Kim Y, Baek SY, Eom JH, Chung KS. Natural History of Chronic Hepatitis B in Children. *Korean J Pediatr* 2004;47:282-9.
 - 30) Godra A, Jonas M, Perez-Atayde A. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis B. *Mod Pathol* 2005;18:346A.
 - 31) Hsu HC, Lin YH, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Pathology of chronic hepatitis B virus infection in children: with special reference to the intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens. *Hepatology* 1988;8:378-82.
 - 32) Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Armigliato M, et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986;108:224-7.
 - 33) Hsu HC, Wu MZ, Chang MH, Su IJ, Chen DS. Childhood hepatocellular carcinoma develops exclusively in hepatitis B surfaceantigen carriers in three decades in Taiwan. Report of 51 cases strongly associated with rapid development of liver cirrhosis. *J Hepatol* 1987;5:260-7.
 - 34) Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
 - 35) Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-62.
 - 36) Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Pouliou E, Papoutselis M, Tzara F, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with upto 12 years' follow-up in northern Greece. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:84-91.
 - 37) Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis* 1989;9:240-8.
 - 38) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:81-8.
 - 39) Lai CL, Lin HJ, Wu PC. Recombinant alpha 2-interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *Lancet* 1988;1:762.
 - 40) 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.
 - 41) Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
 - 42) Wai CT, Lok AS. Treatment of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002;37:771-8.
 - 43) Hoofnagle JH. Alpha-interferon therapy of chronic hepatitis B. Current status and recommendations. *J Hepatol* 1990;11 Suppl 1:S100-7.
 - 44) Broderick A, Jonas MM. Management of hepatitis B in children. *Clin Liver Dis* 2004;8:387-401.
 - 45) Conjeevaram HS, Di Bisceglie AM. Management of chronic viral hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:365-75.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
 - 49) Choe BH, Ko CW. Combined therapy of alfa-interferon and thymodulin on children with chronic active hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;1:79-89.
 - 50) Jang CH, Lee KH, Hwang WK, Oh KW, Park WS, Lee JH, et al. The comparison of interferon-alpha treatment by dosages and retreatment for chronic hepatitis B in children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;6:152-60.
 - 51) 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.
 - 52) Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, Goyens P, Buts JP, Nackers F, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:141-5.
 - 53) Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 2004;145:340-5.
 - 54) Kim HK, Choi BH, Kim KM, Kang KH, Lim IS, Choi ES. Factors Predictive of Response to Interferon-alpha Therapy in Children with Chronic Hepatitis B. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:514-9.
 - 55) Kim HS, Kim JW, Chung KS. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisolone withdrawal followed by recombinant interferon alpha. *Yonsei Med J* 1998;39:309-16.
 - 56) Ko JS, Chung JY, Seo JK, Jang JJ. Serological and Histological Changes after Interferon Alfa Therapy in Children with Chronic Hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;3:56-62.
 - 57) 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.
- 58) Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-45.
- 59) Ni YH, Chang MH, Wang KJ, Hsu HY, Chen HL, Kao JH, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:1733-8.
- 60) Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-30.
- 61) Lee SH, Han SH, Cho SC, Roh BJ, Sohn JH, Kim DA, et al. Distribution of HBV Genotypes in Patients With Chronic HBV Infection in Korea. *Korean J Hepatol* 2001;7:373-80.
- 62) Sakai T, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Deguchi M, Sugimoto K, et al. Efficacy of long-term interferon therapy in chronic hepatitis B patients with HBV genotype C. *Int J Mol Med* 2002;10:201-4.
- 63) Giacchino R, Main J, Timitilli A, Giambartolomei G, Facco F, Cirillo C, et al. Dual-centre, double-blind, randomised trial of lymphoblastoid interferon alpha with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B. *Liver* 1995;15:143-8.
- 64) Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:52-6.
- 65) Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:297-303.
- 66) Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
- 67) Kuloglu Z, Kansu A, Berberoglu M, Adiyaman P, Ocal G, Girgin N. The incidence and evolution of thyroid dysfunction during interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis B infection. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20: 237-45.
- 68) Boni C, Bertoletti 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) Park N, Shin J, Park J, Bang S, Kim D, Joo K. Predictive Factors and Efficacy of Lamivudine Treatment in Chronic Hepatitis B Infection. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:303-12.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) Cha C, Sohn Y, Jang S, Lee H, Lee K, Shin E, et al. Genotype Analysis of Hepatitis B Virus Isolated from Korean Hepatitis Patients. *Korean J Lab Med* 2003;23:352-6.
- 79) Chan HL, Wong ML, Hui AY, Chim AM, Tse AM, Hung LC, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-7.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
- 84) 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.
- 85) Moraleta 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.
- 86) 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.
- 87) Hong S, Han K, Ahn S, Paik Y, Moon B, Chon C, et al. Long-term Efficacy and Durability of Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2001;7:423-31.
 - 88) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipplés 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.
 - 89) 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.
 - 90) Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998;27:628-33.
 - 91) 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.
 - 92) Artan R. Lamivudine monotherapy in children with immune-tolerant chronic hepatitis B virus. *J Chemother* 2005;17: 198-202.
 - 93) 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.
 - 94) Jang YC, Cho MH, Choe BH. Three years' cumulative therapeutic efficacy and long-term durability of lamivudine in Korean children with chronic hepatitis B. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:197-207.
 - 95) Choe BH, Lee JH, Lee TH, Kim JM. Long-term Therapeutic Efficacy of Lamivudine Compared to Interferon-alpha in Children with Chronic Hepatitis B: A 6-Year Follow-up Study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:A338.
 - 96) 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.
 - 97) 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.
 - 98) Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:127-33.
 - 99) Figlerowicz M, Kowala-Piaskowska A, Filipowicz M, Bujnowska A, Mozer-Lisewska I, Sluzewski W. Efficacy of lamivudine in the treatment of children with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2005;31:217-22.
 - 100) Marrone A, Zampino R, Portella G, Grimaldi M, Mangoni ED, Santarpia L, et al. Three-phase sequential combined treatment with lamivudine and interferon in young patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12:186-91.
 - 101) Dikici B, Ece A, Bosnak M. Which combination should be preferred in the management of children with chronic hepatitis B infection? *J Clin Gastroenterol* 2005;39:745-6.
 - 102) Ozgenc F, Dikici B, Targan S, Doganci T, Akman S, Aydogdu S, et al. Comparison of antiviral effect of lamivudine with interferon-alpha2a versus -alpha2b in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2004;9:23-6.
 - 103) 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.
 - 104) Choe BH, Kim JM, Lee JH, Jang YC, Jang CH, Oh KW, et al. Lamivudine Treatment in Children with Chronic Hepatitis B: Long-term Therapeutic Response, Optimal Duration and Resistance. In: the 39th Annual Meeting of ESPGHAN; 2006; Dresden, Germany; 2006. p. 47.
 - 105) Hartman C, Berkowitz D, Eshach-Adiv O, Hino B, Rimon N, Satinger I, et al. Long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:494-8.
 - 106) Ozgenc F, Arikan C, Sertoz RY, Nart D, Aydogdu S, Yagci RV. Effect of long-term lamivudine in chronic hepatitis B virus-infected children. *Antivir Ther* 2004;9:729-32.
 - 107) Hartman C, Berkowitz D, Shouval D, Eshach-Adiv O, Hino B, Rimon N, et al. Lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:224-9.
 - 108) Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yuce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-8.
 - 109) Saltik-Temizel IN, Kocak N, Demir H. Lamivudine and high-dose interferon-alpha combination therapy for naive children with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:68-70.
 - 110) Sokucu S, Gokce S, Suoglu OD, Emiroglu H, Cevikbas U. Comparison of interferon monotherapy with interferon-lamivudine combination treatment in children with chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:136-9.
 - 111) Yilmaz A, Akcam M, Gelen T, Artan R. Lamivudine and high-dose interferon alpha 2a combination treatment in naive HBeAg-positive immunoreactive chronic hepatitis B in children: an East Mediterranean center's experience. *Eur J Pediatr* 2007;166:195-9.
 - 112) Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2006;11:255-61.
 - 113) D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006;148:228-33.
 - 114) Lee JH, Choe BH. Optimal duration of lamivudine treatment and drug resistance in children with chronic hepatitis B. In: 55th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2005; Seoul; 2005. p. 198.
 - 115) Marcellin P, Asselah T. Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:920-3.
 - 116) Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH,

- et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55:1488-95.
- 117) Sokal EM, Jonas MM, Kelley DA. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B. In: 40th Annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2007; Barcelona, Spain; 2007. p. abstract 4.
- 118) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-49.
- 119) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.