

만성 B형간질환에서 HBV백신 및 항바이러스치료가 간세포암종 발생에 미치는 효과

이 헌 주

영남대학교 의과대학 내과학교실

Long Term Effects of Lamivudine and Adefovir dipivoxil in Chronic Hepatitis B Patients on the Development of Hepatocellular Carcinoma

Heon Ju Lee

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Although Lamivudine and adefovir dipivoxil are efficacious drugs for preventing hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B patients, their efficacy is far from completely satisfactory. The risk of liver cirrhosis and HCC begins to increase at an HBV DNA level of 10^4 copies/ml. Even with latent or past HBV infection, episomal covalently closed circular DNA(cccDNA) plays a key role in the persistence, relapse and resistance of HBV in its natural course or during therapy. The annual incidence of HCC in YUMC is 1.8% and 4.7% patients/year in the antiviral treatment and control groups, respectively. The ability to achieve a high rate of sustained HBV suppression with low risk of drug resistance is the ultimate goal in the treatment of chronic HBV infection. The efficacy of universal immunization with striking reductions in the prevalence of HBV in localized countries needs to be spread worldwide. With hepatitis B immunization and effective antiviral therapy, global control of HBV infection and HBV-related complications, including HCC, are possible by the end of the first half of the 21st century.

Key Words: HBV vaccine, Hepatocellular carcinoma, Prevention, Antiviral therapy

서 론

1965년 Blumberg에 의해 오스트레일리아 원주민의 혈청에서 HBsAg 입자로 발견되기 시작한 B형 간염바이러스(hepatitis B virus: HBV)는 혈청감염 질환으로 전세계 4억 이상의 인구가 감염되어 있고 간세포암종(hepatocellular carcinoma: HCC)발생의 직접적인 원인으로 작용할 수 있으며 전세계 HCC 발생 원인의 대부분을 차지하고 있어 역학적으로 지역에 따라 차이는 있지만 70~90% 정도의 환자는 만성 B형간염(chronic hepatitis B: CHB)과 관련이 있으며 HBV에 만성적으로 감염된 성인 남자에게서 HCC 발생 위험율은 여자보다 4~8배, 비감염자보다 200배 이상 높고 어린시기에 감염이 된 환자보다 성인이 된 후 감염된 환자에서는 HCC 발생위험이 훨씬 낮다.¹⁻¹⁰⁾ HBV 감염과 HCC발생은 저개발국가나 개발도상국에 많고 특히 중국, 동남아시아, 사하라 남부 아프리카지역처럼 HBV 고감염지역이면서 중국, 홍콩, 타이완이나 우리나라 처럼 유전자형 C형바이러스와 수직감염 및 유아기, 소아기 수평감염이 만연한 지역에서는 HBV가 HCC 발생의 주원인이 명백히 밝혀져 있다(Table 1).^{3, 9-14)}

그러나 1980년대 초 부터 시행된 HBV 백신 예방접종과 1997년부터 활발히 투약되기 시작한 경구 복용가능한 핵산유사체의 강력한 항바이러스제인 라미부딘(lamivudine: LMV) 치료 효과로 CHB 진행 및 HCC를 포함한 간경변증 합병증 발생율이 감소되고 있다는 보고가 최근 증가하고 있다.^{6, 12-18)}

HBV 백신 예방접종이 가장 완전한 HCC 발생 근절법이지만 최근 관심이 증가되고 있는

수직감염에 대한 백신예방의 실패 환자와 백신 시행 가능시기 이전인 20여년 이전에 이미 감염되어 만성화된 HBV 보유자들과 함께 아직 지구상에는 효율적으로 백신예방이 시행되지 않는 저개발국, 개발도상국 및 일부 지역의 HBV 감염자들이 증가하고 있고 HCC의 병인과 임상적 특성상 과거의 감염후 수 십년의 병기를 거치고 HBV 외에 여러 복합적인 위험요인들에 의해 발생되므로 당분간 HCC 환자 수는 증가할 것으로 보인다.^{13, 19, 20)} 이들 기 감염자들에 대한 HCC 발생 예방법으로는 현재 항바이러스치료의 임상성적을 근거로 한다면 보다 적극적인 항바이러스치료가 HCC 발생 병인에 접근한 유일한 방법이다.

그러나 현재의 HBV 증식 억제제인 불완전한 항바이러스치료 효과로는 만성B형 간질환에 대한 완치가 불가능 할 뿐만 아니라 오히려 내성 변이종 바이러스 발생에 의한 경과악화나 HCC 발생기전상 치료 이전에 이미 발생된 조직학적 및 분자생물학적 병인의 근거를 완전히 제거할 수 없는 등 일차적인 예방 방법인 HBV 백신접종과는 달리 한계가 있으므로 백신예방에 더 많은 관심을 기울여야 하며 이미 감염된 환자에 대해서는 항바이러스치료 성적에 대한 검토가 필요하다.^{12, 13, 15-17, 21-25)}

이에 저자는 1980년대부터 시행되어온 HBV 예방백신접종으로 인한 HBV 감염율의 변화 및 HCC 발생예방효과에 관한 문헌조사를 하고 HBV에 이미 감염된 만성 B형 간질환 환자들에게 근래 10 여년간 활발히 투약해 오고 있는 경구 복용제인 핵산유사체인 LMV 및 LMV 내성바이러스 치료를 위한 동정투약으로 2003년부터 사용한 아데포비르 디피복실(adefovir dipixoxyl: ADV) 등의 한시적인 치료가 복합

적인 발생 유발 위험요인과 수 십년 이상의 장기 만성경과를 필요로 하는 HCC 발생에 어느 정도 영향을 미칠 수 있는지 관찰하고자 1997년부터 2005년 사이에 영남의대 내과에서 LMV 및 ADV로 치료 받은 1867명 중 874명과 비치료군 2803명중 286명을 대상으로 임상경과를 분석하였다.

HBV 감염과 HCC 발생의 관계 및 예방의 중요점

HCC는 세계 5번째 많은 암이며 3대 사망원인의 하나로 우리나라에서도 남성사망의 주요 원인의 하나로 10 만명당 32.5명이 간암으로 사망하며 5년 생존율이 췌장암 다음으로 낮은 9.6%로 보고되었다.²⁶⁻²⁹⁾ 우리나라는 1980년대에 HBsAg 양성율이 7~9%였고, HCC 환자의 약 80% 정도는 HBV에 의한 만성간질환의 합병증이라 볼 수 있다(Table 1).³⁰⁻³²⁾ HCC의 선형질환으로는 만성 B형 간질환 외에 만성 C형 간질환을 비롯하여 여러 원인의 만성 간질환을

들 수 있는데 대부분 HBV나 C형간염바이러스 (hepatitis C virus: HCV)와 관련이 있으며 특히 HCV 보다 HBV는 지역에 따라 감염율, 발생률 및 임상적양상 차이를 나타낸다.^{6, 32-42)}

모든 악성종양이 그러하겠지만 특히 HCC는 근본적으로 발생의 예방이 중요한데 그 이유는 간암의 조기발견율이 10%이하로 낮고 만성B형 간질환 환자에서 발생하는 HCC는 대부분 간경변으로 간기능의 감소를 동반하는 경우가 많고 조기발견하여 치료한다하여도 근본 수술 치료의 가능성이 적으며 국소적인 치료 후에도 병변 주변 및 간내 재발의 빈도가 높고 다른 악성질환 보다 사망률이 높기 때문이며 간섬유화에 비례하여 HCC의 발생위험이 증가하는 HCV와는 달리 만성적인 간세포 괴사가 없어도 HBV DNA와 간세포의 융합이 일어나고 유전자 변화를 동반한 돌발적인 악성세포발생의 근거를 가지고 있기 때문에 항바이러스제 투여로 HBV 증식을 억제하여도 HCC발생 위험성은 남게 된다(Table 1).^{32, 36, 42-45)}

또한 HBV DNA의 보유기간이 짧을수록,

Table 1. Baseline date of the patients with HCC in YUH

	83-84	85-86	87-88	89-90	91-92	93-94	95-96	97-99	Total
Case No	10	39	129	165	266	389	362	400	1760
M:F	7:1	12:1	5.1:1	5.1:1	5.7:1	5.6:1	3.9:1	5.1:1	5.0:1
Average Age	52.8±5.7	54.1±9.6	54.4±10.9	55.3±11.5	54.0±10.9	54.7±10.5	54.9±10.0	55.4±11.0	54.8±10.7
HBV	1(20.0)	26(74.3)	66(6.1)	81(59.6)	165(72.1)	232(66.9)	209(65.7)	230(69.1)	1010(66.8)
HCV				1(12.5)	11(18.0)	40(15.7)	31(13.4)	40(16.3)	123(15.3)
NBNC					9(15.3)	46(18.5)	58(26.2)	53(22.4)	166(21.3)
HBV/HCV					4(6.8)	9(3.6)	3(1.4)	9(3.8)	25(3.2)
Cirrhosis	6(75)	22(57.9)	77(61.1)	89(56.3)	162(63.0)	260(70.5)	245(72.3)	297(78.8)	1158(69.3)
Small HCC (<2cm)		1(3.4)	2(2)	7(4.8)	14(6.0)	27(7.8)	27(8.3)	35(9.9)	113(7.3)
PVT		2(5.1)	12(9.3)	40(24.2)	64(24.0)	105(26.9)	118(32.6)	138(34.5)	479(27.2)

HBV 증식력이 약화되어 HBV DNA농도가 적을수록 HCC의 발생위험이 감소된다는 보고도 있으나 현재까지의 치료방침은 혈청검사상의 간세포괴사치 상승이 치료시작 기준으로 공인되어 있어 항바이러스 치료시점이 지연될수록 HBV의 HCC발생 위험을 높일 수 있다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾

HBV 백신 접종

1. HBV 백신 예방접종의 실태와 효과

HBV 백신은 1970년대 말부터 개발하여 1981년부터 상용화하여 접종하기 시작한 혈장백신과 1986년부터 현재 대부분 사용하고 있는 유전자재조합 백신이 있으며 현재 까지 가장 우수한 HBV 감염 예방효과를 나타내고 있다. 타이완에서는 이미 1984년 7월부터 전국적으로 백신 프로그램을 적용시켜 HBV 백신접종의 효과로 HBV 감염율과 HCC 발생율을 획기적으로 감소시킬 수 있다는 성공적인 결과를 보고하였는데 1981년부터 1994년 사이 13세 이하의 소아들을 대상으로 HBsAg 양성율을 조사한 결과 1984년에는 10.0% 였으나 백신접종 프로그램을 시행한 이후 1989년에는 5%, 1994년에는 1.0%로 격감하였다.^{12, 13, 49-52)} 우리나라는 1988년부터 학동기연령의 대상자에게, 1991년부터는 소아정기예방접종에 포함시켜 백신접종을 광범위하게 시작하여서 1980년대의 성인에서는 HBsAg 보유율이 8% 전후 였지만 1988년 소아에서의 감염율이 3.07%로 감소되고 1990년대 후반에 초등학생 및 미취학 아동에서의 보유율은 0.4%이하로 감소되었으나 백신접종이 가능한 1981년 이후 바로 영유아나 신생아 위주로 제도적인 예방백신접종을 실시한 일본에서는 이미 1990년도에 0.02% 이하의 감염율로

감소되었는데 이 의미는 수직감염과 소아 수평 감염이 많은 지역에서 전염위험성이 가장 높은 산모관리와 영유아에 대한 백신접종이 늦게 시행된 그 만큼 만성보유자로서 합병증의 위험성이 높은 HBV 감염 환자들을 보유하게 된다는 것이다.⁵³⁻⁵⁷⁾ 성인에게 HBV 감염이 되면 만성화되는 예가 드물어 거의 수% 이하이지만 수직감염이나 영유아기 또는 학동기 등 어리면 어릴때 일수록 만성화의 율은 높아지기 때문에 HBV 감염은 반드시 출생시 산모에 대한 감염 확인을 의무화하고 영유아기에 백신예방을 시행하여야 한다.⁵⁸⁾

아직도 지역적으로 일부 개발도상국의 HBV 감염지역에서는 효과적으로 백신접종이 되지 않고 있으며 지역에 따라서는 HCC 발생율이 증가하고 있다.¹⁹⁾ 백신접종이 활발히 시행되고 있는 지역에서는 현저히 감염율이 감소되고 있고 따라서 간경변증이나 HCC 등 합병증 발생율도 감소하는 효과가 점점 더 가시화되고 있으므로 특히 우리나라와 같이 수직감염이 주 전염경로인 지역에서는 산모와 신생아에 대한 철저한 제도적인 관리와 영유아, 소아에서의 수평감염관리가 일찍이 부터 중요하다.

2. HBV 백신접종후 HCC 발생율의 변화

HBV 백신으로 HBV 감염율이 감소되었다는 사실은 이미 확인이 되었으며 당연히 HCC 발생율도 줄겠지만 HCC 발생의 빈도가 가장 높은 연령은 대개 40~50대이므로 1990년 전후 출생하여 적절한 백신 접종을 받은 영유아나 소아들이 이 연령시기에 다다르면 현저히 감소될 것으로 생각된다.³²⁾

1998년 이 등의 보고에 의하면 30세 이상의 성인을 대상으로 백신 접종 이후 평균 3년 10

개월을 추적한 코호트 연구에서 HCC발생 위험을 감소시킨다고 보고하였으나 우리나라의 HBV 감염은 수직감염이 대부분이고 HCC환자의 호발 연령은 40~50대며 성인이 된 후 감염된 환자에서는 발생위험이 적고 영유아, 소아 시기에 감염된 환자에서 주로 발생되므로 백신의 효과를 직접 확인하기가 쉽지 않다.^{10, 59)} 그러나 대만에서의 보고는 이미 HBV 백신 이후 현저한 HCC 발생을 감소를 보고하였는데 HBV 유전자 특성상 소아 HCC 발생율이 높은 HBV 유전자 B형이 많은 이 지역에서는 6~9세의 소아 HCC 환자 발생율이 인구 10만명에 5.2였으나 백신개발 이후 영유아 대상으로 대규모 정책적 예방 접종을 조기에 시행하여 10여 년이 지난 후 1.3으로 감소되어 백신접종전에 비해 HCC 발생율이 4배 이하로 줄었다.¹¹⁾

3. HBV 백신 예방접종의 문제점

HBV 백신은 정상면역기능을 가진 대부분의 사람에게 효과적이며 85~100%의 항체양성을 나타내며 추가접종은 필요가 없다. 백신무반응이 일부 성인에서 5~10% 정도 관찰되나 소아와 청소년에서는 더 적으며 백신무반응의 원인으로는 백신의 부적절한 보관으로 약효의 상실이나 둔부접종, 고령, 비만, 혈액투석, 만성 간질환, 면역억제 및 HLA-DR3, HLA-DR7 haplotype을 가진 유전적 차이 등을 들고 있으나 백신 접종방식을 달리하면 거의 문제가 되지 않으며 유전적인 차이에 의해 HBsAg에 대한 항체형성이 되지 않는 경우라도 80%에서는 HBsAg에 대한 T cell 반응과 cytokine 분비가 일어나 B형간염 예방이 가능하다고 한다.⁶⁰⁾ 백신과 관련된 중요한 문제의 하나가 백신접종에도 불구하고 B형 간염이 발생한 환자에서 S

gene의 돌연변이가 발견되는 것인데 수직감염 예방이나 간이식후 치료로 HBIG 또는 백신과 같이 치료를 할 경우, 소아 백신예방접종 후 등에 HBsAg의 항원성에 escape mutant가 발생되어 일어나며 이로 인한 수직감염과 수평감염의 빈도가 증가하고 있으므로 아직은 소수의 문제이지만 현재 사용되고 있는 백신의 효과로는 완벽한 예방효과를 기대하기 어려울 수도 있다.^{13, 60-64)} 이러한 일부 비반응자들에 대한 예방효과를 위해서 pre-S1, pre-S2를 포함하는 pre-S백신이나 HBV DNA백신 등에 대해 연구중에 있다.⁶¹⁾ 또한 HBV 백신 외에 다른 백신을 복합한 combination multivalent vaccine HBV 백신도 개발되고 있으며 무엇보다도 수직감염, 소아감염이 빈번한 지역에서는 HCC 발생 위험과 직결되어 있으므로 제도적인 예방접종 시행으로 HBV감염의 완벽한 차단이 필요하다.

HCC 발생 예방을 위한 HBV 항바이러스치료

1. HBV 항바이러스치료와 HCC 발생 예방 효과의 임상적, 병리적 근거

역학적으로 HBV 감염과 HCC 발생은 직결된다는 사실은 이미 오래전부터 알려져 왔고, 임상적으로 여러 발생 위험 요인들의 복합적인 병리작용에 의해 HCC 발생 위험이 증가하지만 직접적인 영향을 나타내지 못하는 보조적인 것이며 HBV 감염과 관련된 발생 위험 증가 요인으로는 혈청 HBV DNA 양, alanine aminotransferase(ALT)치, 간경변의 진행정도, HBV 유전자형 C형 등이 알려져 있다.^{46-48, 66-67)} 최근 HCC의 분자생물학적 병인이 점차 밝혀지고 있지만 가장 중요한 사실은 HBV는 감염된 숙주의 간세포 핵 내에 치료에 저항성

이 강하고 안정된 형태인 episomal covalently closed circular DNA(cccDNA)로 존재하고 HBV DNA는 간세포 유전자와 융합되고 있다는 사실이며 특히 cccDNA는 바이러스의 지속성, 치료중단 후의 재발성 및 약물 저항성 바이러스 발생에 핵심적인 역할을 하는 supercoiled DNA이고 HBV는 감염후 여러 병리적인 변화과정과 HBX 유전자의 역할로 세포신호 전달체계의 물질들을 자극하여 결국 간세포 염색체의 변화와 악성세포로의 발전 및 증식이 가능하다는 설이다.^{18, 43, 44, 68-73)}

따라서 HBV 감염자에서 HCC 발생의 완전한 예방은 간세포내의 HBV DNA의 제거와 동반된 HBV를 매개로한 면역반응에 의한 간세포손상을 차단함으로써 가능하다.

2. HBV 항바이러스치료후의 HCC 발생빈도

HBV 감염자에서 HCC의 발생은 HBV 예방백신으로 근본적인 차단을 시행하고 있지만 이미 과거 감염된 환자들에게는 완치와는 거리가 먼 HBV DNA 증식을 억제할 만한 효율적인 치료제가 전무하였으며 1980년대 후반부터 CHB 치료를 위한 항바이러스제로 인터페론이 사용된 이후 1997년 LMV 치료가 가능하기 이전에는 HCC의 조기 진단만이 유일한 관리방법이었다. CHB 환자에 대한 인터페론치료 효과는 20여년이 지난 오늘날 까지도 일관된 결론을 가지지 못하며 만족할 만한 결과를 얻기 어렵고 특히 역학적 양상이 다르고 HBV 유전자형이 다른 우리나라를 포함한 아시아국가 환자들에게는 치료 적응 대상의 폭이 제한되어 있다.^{24, 58, 65-67, 74-76)}

CHB 환자에서 만성화의 문제가 면역세포결합이 원인이라는 기본 병리사실에 입각하면 인

터페론이 이론적으로는 가장 원칙에 입각한 근본치료제이지만 현행 인터페론 치료 효과와 방법으로는 HBV 억제 및 CHB 치료에 우선적으로 선택하지는 않고 있다.^{58, 75)} 서구에서 발표한 인터페론치료 성적을 보면 치료자 전체적으로는 HCC 발생 예방에 효과가 없으나 인터페론 치료 반응자에서는 비반응자에 비해 HCC 발생율의 감소를 보였다고 하고 우리나라에서도 이 등이 보고한 인터페론치료후의 HCC발생 예방효과도 인터페론치료 반응자에서만 위험율이 감소되었다고 하나 다양한 경과와 CHB 환자에서 체계적인 연구 계획으로 장기간의 효과를 비교 관찰한 성적이 없으며 무엇보다도 인터페론치료 효과를 기대할 수 있는 적응증의 환자가 적다.^{24, 74, 76)} 2007년 Lin 등의 보고에 의하면 233명의 HBeAg 양성인 CHB 환자를 인터페론 알파로 치료한 후 대조군과 함께 평균 6.8년을 관찰한 결과 간경변과 HCC 발생이 감소되었다고 하나 다변량 분석에서 인터페론치료, HBeAg혈청전환 및 유전자형 B형만이 장기효과를 향상시키는 요인이었다.²⁴⁾ 이와 같이 인터페론은 핵산유사체 보다 치료 적응 대상 환자가 매우 제한되어 있고 부작용이 많으며 상대적으로 핵산유사체 보다 더, HBV 유전자형을 비롯한 바이러스 상태와 환자개체의 면역상태 등에 의해 효과가 감소되고 반응이 다양하며 또한 재발율을 제외한 HBeAg 음성화나 혈청전환이라는 부분적인 바이러스 반응을 마저도 자연관해율을 크게 넘어서지 못한다는 치료성적을 고려해야 한다.^{65, 75, 76)}

반면에 1997년부터 사용된 핵산유도체의 경우 복용약인 LMV은 모든 HBV 보유자에서 HBV DNA 증식을 급속히 억제할 수 있고 만성간질환의 진행을 정지 내지 지연시켜 간경변

증 예방 및 만성간질환의 합병증을 의미있게 감소시키고 있지만 높은 내성 바이러스 발생율로 인하여 그 효과가 상쇄되는 문제가 있으나 2003년부터 구제요법으로 사용되기 시작한 ADV의 적절한 투약으로 효율적인 HBV DNA 조절을 할 수 있게 되었다. 그러나 ADV로 변

경하여 단일 치료한 환자에서는 ADV에 대한 내성바이러스 발생율이 ADV로 초치료한 환자보다 월등히 증가하여 근자에는 환자의 상태에 따라 ADV를 추가하여 LMV과 병용치료를 하고 있다. LMV 치료 후의 HCC 발생율은 유의하게 감소 된다는 보고가 증가하고 있으나 일

Table 2. Baseline clinical characteristics of patients with Lamivudine/Adefovir dipivoxyl and the control : 1997~2005, YUMC

	Treated Group (n=874)	Untreated Group (n=1592)	p-values
Clinical data			
Age(years)	40.7±17.0	38.1±13.4	<0.001
Sex(M/F), n(%)	605/269 (69.2/30.8)	1139/453 (71.5/28.5)	NS*
Family history, yes(%)	465(53.2)	696(43.7)	0.001*
Interferon history, yes(%)	98(11.2)	145(9.1)	NS*
Ascites, yes(%)	50(5.7)	160(10.1)	<0.001
Labaratory data			
AST(IU/L)	126±161	88±130	<0.001
ALT(IU/L)	161±184	105±171	<0.001
Total Bilirubin(mg/dL)	1.2±1.5	1.1±0.9	NS
Albumin(g/dL)	4.0±0.6	4.1±0.6	NS
Platelet(×10 ³ /mm ³)	161±70	181±79	<0.001
Child-Pugh classification			
NC/A/B/C, n(%)	460/310/80/24 (52.6/35.5/9.2/2.7)	1006/350/187/49 (63.2/22.0/11.7/3.1)	NS*
Virological data			
HBe Ag, positive(%)	695(79.5)	754(47.4)	<0.001*
HBV DNA(pg/mL)	1305.7±2446.3	622.1±3587.6	<0.001
Follow-up period (years)	3.8±2.1	5.2±4.3	<0.001
HCC, n(%)	48(5.5)	158(9.9)	
age at diagnosis	50.8±8.9	53.5±10.1	0.103

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NC, non-cirrhosis; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, statistically non-significant($P \geq 0.05$)

Values: mean ± standard deviation

Statistical analysis: Student *t*-test or chi-square test*

Table 3. Comparison of background factors between Lamivudine/Adefovir dipivoxil treated group and the control group in chronic hepatitis B patients of Child-Pugh class A cirrhosis: 1997~2005, YUMC

	Treated Group (n=286)	Control Group (n=286)	p-values
Clinical data			
Age(years)	44.6±9.7	44.7±11.0	NS
Sex(M/F), n(%)	189/97 (66.1/33.9)	189/97 (66.1/33.9)	NS*
Family history, yes(%)	75(26.2)	79(27.6)	NS*
Interferon history, n(%)	41(14.3)	27(9.4)	NS*
Laboratory data			
AST(IU/L)	126±154	80±101	<0.001
ALT(IU/L)	147±167	86±133	<0.001
Total Bilirubin(mg/dL)	1.1±0.5	1.1±0.5	NS
Albumin(g/dL)	4.0±0.5	4.0±0.5	NS
Platelet(×10 ³ /mm ³)	106±32	103±34	NS
Virological data			
HBe Ag, positive(%)	203(71.0)	115(40.2)	<0.001*
HBV DNA(pg/mL)	964.1±2253.4	152.4±564.3	<0.001
Follow-up period (years)	4.2±2.1	5.3±4.0	<0.001
HCC, n(%)	22	72	<0.001*
age at diagnosis	49.1±8.3	53.3±11.7	0.112
annual incidence (%/patient/year)	1.8	4.7	

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NC, non-cirrhosis; HBe Ag, Hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, statistically non-significant($P \geq 0.05$)

Values: mean ± standard deviation

Statistical analysis: Student *t*-test or chi-square test*

부 LMV 내성으로 인한 비반응환자의 경우 변종바이러스로 인해 오히려 HCC 발생의 위험이 높다는 보고도 있으며 더구나 LMV 등에 대한 단일약제 내성바이러스는 다른 핵산유사체 제제에 대한 내성발생율도 증가시키는 다약제내성의 원인이 되므로 처음 치료제인 항바이러스제 선택이나 병합치료 방법 및 투약 후 내

성바이러스 관리가 중요할 것으로 생각된다.^{15-17, 77)}

1997년부터 2005년 사이에 영남의대 내과에서 LMV 및 ADV로 치료 받은 1867 중 874명과 비치료군 2803 명중 286명 환자를 대상으로 평균 4.2년 이상 관찰한 결과 항바이러스 치료군에서는 22명, 대조군에서는 72명으로 치

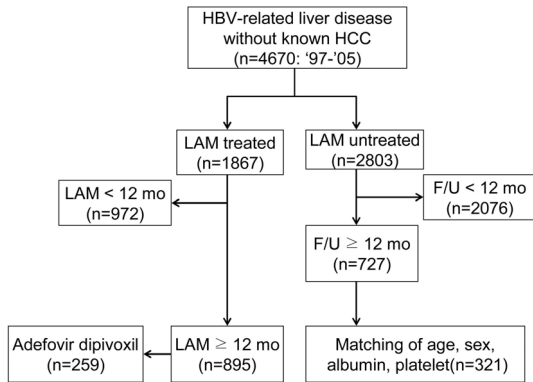


Fig. 1. Cumulative incidence of HCC in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine /adefovir dipivoxyl from 1997 to 2005 in YUMC.

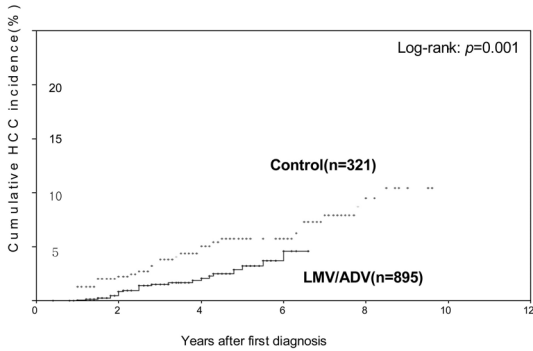


Fig. 2. Cumulative incidence of HCC in chronic B patients of LMV/ADV treated group and the control group from 1997 to 2005 in YUMC.

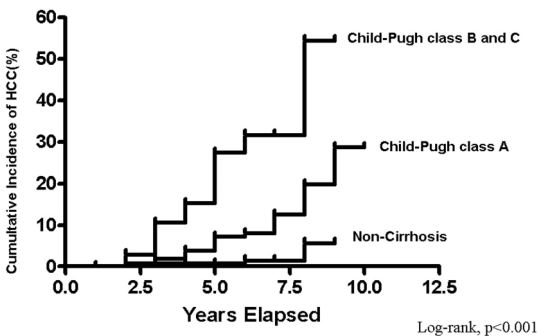


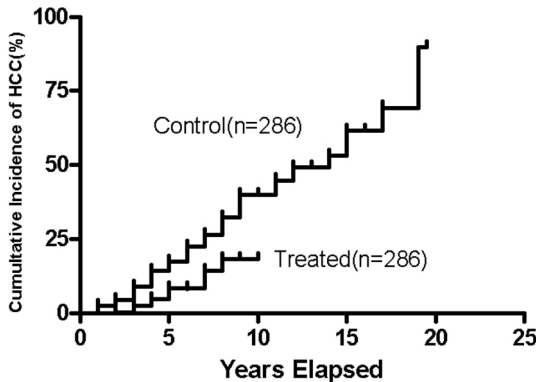
Fig. 3. Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in patients treated with lamivudine /adefovir dipivoxyl according to Child-Pugh classification: 1997~2005, YUMC.

료군에서 유의하게 HCC 발생율을 감소시키는 효과가 있는 것으로 나타났다(Figs 1-5, Tables 2-5).

핵산유사체 제제의 내성문제에도 불구하고 경구 항바이러스제 치료는 저명한 효과를 거두고 있어 이미 감염된 HBV 보유자에서 HCC 예방을 위한 효과있는 치료로 생각되며 내성바이러스 발생율을 더 감소시킬 수 있는 엔테카비르(entecavir: ETV), 클레부딘(clevudine: CLV) 테노포비르(tenofovir: TDF) 등 새로운 약제들과 단일 또는 병합치료방법 등의 개선으로 더욱 발전될 것이다.^{15-17, 25)}

3. HBV 항바이러스치료의 문제점 및 한계

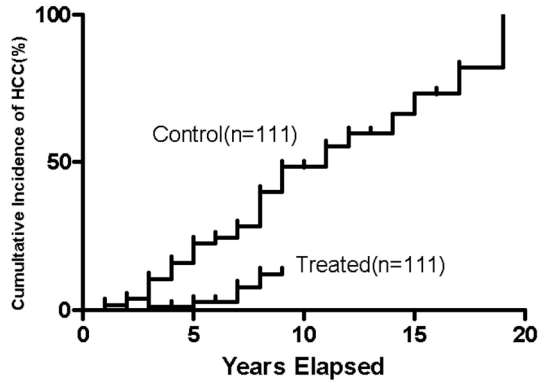
핵산유사체의 HBV 증식억제 치료제인 LMV와 ADV는 투약기간이 길수록 환자에서는 내성바이러스의 출현과 바이러스 돌과현상 및 간검사의 악화를 보이는 생화학적 돌과현상의 위험이 높아진다는 사실이 이미 입증되었으며 특히 LMV에 내성이 있는 환자에서는 ADV를 비롯한 다른 약제에도 더 쉽게 향후 내성바이러스발생과 돌과현상이 동반되어 효과를 상쇄시키며 경우에 따라서는 오히려 치명적인 급성간기능부전이나 HCC 발생의 위험을 높이는 부정적인 결과를 가져올 수 있다.^{23, 77)} 이미 혈청 HBV DNA양과 HCC 발생율이 비례한다는 사실이 보고되어 있고 항바이러스치료 효과를 높이기 위해서는 혈청 뿐만 아니라 간 조직 내의 HBV DNA를 제거하여야 하며 항바이러스 치료 목표는 간조직내의 바이러스 상태를 고려하여야 한다.^{37, 39, 40, 46-48, 68, 69)} 항바이러스 치료 효과의 평가기준은 의학의 발전에 따라 시대적으로 달라져 왔는데 과거 AST, ALT 치부터 HBeAg유무, anti-HBe혈청전환, 혈청 HBV



Log-rank, p=0.0096

Fig. 4. Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in lamivudine/adeфовir dipivoxil treated group and the control group of chronic HB Patients with Child-Pugh class a liver cirrhosis: 1997~2005, YUMC.

DNA 양 및 최근에는 HBsAg 음성화와 anti-HBs 혈청 전환까지 기대하고 있으며 HBsAg 과 HBeAg의 정량검사 그리고 간 세포내의 cccDNA양을 고려하게 되었다.⁶⁸⁻⁷⁰⁾ 최근 간조직 내의 cccDNA는 HBV의 지속적인 증식상태를 결정짓는 가장 중요한 표지자지만 침습적인 방법이며 반복적 검사로서의 실효성이 적으므로 말초혈액단핵구세포를 이용한 측정이나 감시표지자인 혈청 HBsAg양과 비례적 상관관계가 있음을 주시하고 있다.^{69, 71)} 이러한 치료 기준의 변화는 궁극적으로 CHB 병인의 핵심은 간조직의 HBV DNA였으나 의학적으로 치료 약제 효과의 미흡으로 완치를 시킬 수 있는 약제가 없고 검사수준의 한계가 있었기에 시대에 따른 가변적인 치료 목표였기 때문이며 약제 효과 및 검사수준과 환자의 치료 편이성과의 타협된 기준일 뿐이었다. 즉 약제의 효과가 완벽한 HBV 사멸약이라면 치료기준과 효과판정 기준으로 간세포 괴사치의 제한이나 HBV DNA



Log-rank, p=0.003

Fig. 5. Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma in lamivudine/adeфовir dipivoxil treated group and the control Group in HBeAg positive chronic hepatitis B patients of child-pugh class A liver cirrhosis: 1997~2005, YUMC.

양을 지정할 이유가 없다.

또한 이러한 내성 문제가 없다하더라도 HBV 보유자에서 HCC가 발생하는 기전과 위험요인으로 볼때 가장 중요한 사항이 HBV DNA의 조직내 융합이라면 HBV 만성감염환자에게 어떤 시점에서 어느 정도까지 얼마나 빨리 장시간 간조직 내의 HBV DNA 양을 감소시킬 수 있는지가 중요하며 치료시점을 ALT 저명한 상승으로 기준을 잡는 것은 지양해야 하고 단일약제 치료를 한다면 가장 빠르고 강력한 억압효과를 나타내는 약제가 우선적으로 선택되어야 내성 발생율도 적다. LMV이나 ADV치료 후 발생하는 HBV의 저항성, 재발 및 내성의 문제는 cccDNA 제거효과에 한계가 있기 때문이다.⁷⁰⁻⁷³⁾

그리고 아무리 조기에 치료를 한다고 하여도 이미 조직내에 융합된 HBV DNA의 존재가 있고 간조직과 간세포염색체의 전암 상태나 악성변화가 있다면 항바이러스제 치료효과로

Table 4. Background factors of patients with lamivudine/adefovir dipivoxil and control group in HBeAg positive child-pugh class A patients: 1997~2005, YUMC

	Treated Group (n=111)	Control Group (n=111)	p-values
Clinical data			
Age(years)	42.8±8.4	43.1±9.8	NS
Sex(M/F), n(%)	78/33 (70.3/29.7)	78/33 (66.1/33.9)	NS*
Family history, yes(%)	63(56.8)	64(57.7)	NS*
Interferon history, n(%)	20(18.0)	20(18.0)	NS*
Laboratory data			
AST(IU/L)	137±145	103±120	0.061
ALT(IU/L)	159±176	127±182	NS
Total Bilirubin(mg/dL)	1.1±0.6	1.1±0.6	NS
Albumin(g/dL)	4.0±0.4	3.8±0.5	0.007
Platelet(×10 ³ /mm ³)	113±28	104±35	0.045
HBV DNA(pg/mL)	1183.1±2473.3	346.3±833.0	0.005
Follow-up period (years)	4.4±2.2	5.4±4.1	<0.001
HCC, n	5	36	
age at diagnosis	54.2±6.4	53.8±10.0	NS

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NC, non-cirrhosis; HBe Ag, Hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, statistically non-significant($P \geq 0.05$)

Values: mean ± standard deviation

Statistical analysis: Student *t*-test or chi-square test*

과거의 HCC 발생 위험요인까지 제거할 수 없으므로 항바이러스제 치료 효과와 관계없이 HCC 발생 위험예방으로서의 완벽한 효과는 있을 수 없다. HBV는 HCV와는 달리 숙주의 간세포 핵과 DNA 융합을 일으키며 간세포 손상에 비례하지 않는 돌발적인 악성간세포를 만들 수 있기 때문이다. HBV는 DNA 바이러스로서의 임상적 특성을 가지며 임상적인 중요성을 떠나서 한번 HBV에 감염된 환자의 간조직에는 오랜 시간이 지나도 평생에 걸쳐 HBV 감염의 증거가 남아있다.³⁴⁻⁴⁴⁾

요 약

1980년대부터 시행된 HBV 감염의 예방 백신접종으로 HBV 감염율이 감소되고 1997년부터 시작된 핵산유사체인 LMV의 항바이러스치료 효과로 인하여 CHB 환자에서 HBV 증식 억압이 가능하게 되면서 10~20여년 동안 HCC 발생율이 현저히 감소된다는 보고가 증가하고 있으며 21세기 전반기에는 1980년대 부터인 백신접종가능 시기 이후의 출생자들이 성인이 되는 시점이 되면 HBV 감염을 감소로 동반된

Table 5. Comparison of background factors between patients who developed hepatocellular carcinoma and those who did not in the lamivudine/adefovir dipivoxil treated patients: 1997-2005, YUMC

	Patients with HCC (n=48)	Patients without HCC (n=826)	p-values
Clinical data			
Age(years)	47.2±9.6	40.3±17.3	0.007
Sex(M/F), n(%)	32/16 (66.7/33.3)	573/253 (69.4/30.6)	NS*
Family history, yes(%)	26(54.2)	439(53.1)	NS*
Interferon history, n(%)	5(10.4)	93(11.3)	NS*
Ascites, yes(%)	9(18.8)	41(5.0)	<0.001*
Laboratory data			
AST(IU/L)	106±121	128±163	NS
ALT(IU/L)	109±52	164±185	NS
Total Bilirubin(mg/dL)	1.6±0.9	1.2±1.5	NS
Albumin(g/dL)	3.5±0.6	4.0±0.5	<0.001
Platelet(×10 ³ /mm ³)	102±61	164±69	<0.001
Child-Pugh classification			
NC/A/B/C, n(%)	6/25/12/5 (12.5/52.1/25.0/10.4)	454/285/68/19 (55.0/34.5/8.2/2.3)	<0.001*
Virological data			
HBeAg, positive(%)	35(72.9)	660(79.9)	NS*
HBV DNA(pg/mL)	495.3±1501.6	1352.1±2482.1	0.019
Follow-up period(years)	4.4±2.1	3.8±2.1	0.060

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NC, non-cirrhosis; HBe Ag, Hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; NS, statistically non-significant($P \geq 0.05$)

Values: mean ± standard deviation

Statistical analysis: Student *t*-test or chi-square test*

HCC 발생율의 현저한 감소를 예측하고 있다.

이미 백신 개발 이 전에 또는 백신접종의 기회를 얻지 못하고 이미 영유아 시기에 감염 되어 CHB에 이환된 환자들의 간경변증, HCC 등 만성 합병증을 치료하기 위해서는 적극적인 항바이러스치료가 필요하였으나 1980년대 후반에 유일하게 CHB 치료제로 인정된 인터페론

은 치료 적응증이나 그 효과에 있었으나 극소수의 제한된 환자에서 제한된 효과만이 입증되었으며 특히 역학적 차이로 인한 바이러스학적, 개체 면역학적 조건에 따라 전혀 고려되지 않는 경우가 많고 수직감염자가 대다수인 우리나라를 포함한 대부분의 고감역지역에서는 우선 선택되지 않는 약제였으며 장기 효과에 대

해서는 이십여년이 지난 시점에도 확실하지 않은 상황에서, 1997년부터 극적인 항바이러스 효과를 나타내는 LMV를 투약할 수 있게 되었다. LMV의 HCC 발생 억제효과를 높이기 위해 개선해야 할 점은 필수적인 장기투약에 의해 발생하는 내성 바이러스의 출현이며 이는 간기능뿐 만아니라 HCC 발생의 위험도 높일 수 있다는 보고도 있다.^{23, 77)} LMV 이후 처방 허가된 ADV, telbivudine(LdT), ETV, CLV TDF 등도 장기 투약시 내성바이러스 발생이 가능하나 내성 발생을 줄이기 위해서는 적절한 약의 선택과 새로운 약제의 개발과 동시에 치료 원칙의 정립이 필요하다. 그러나 이러한 문제점이 있음에도 불구하고 항바이러스치료로 CHB의 진행 및 만성 합병증 발생의 빈도가 감소되고 있으며 HCC 발생 역시 감소될 것이며⁷⁸⁾ 그 효과를 더 높이기 위해서는 내성변이종 발생 문제를 해결해야 하며 치료대상, 치료기준, 약제의 선택과 방법 및 면밀한 검사관리가 필요하다. 그러나 무엇보다 중요한 것은 일단 HBV에 감염되면 과거감염이건 현재 감염이건 현재의 핵산유사체 제제로 HBV DNA 증식을 억제하더라도 간조직내 cccDNA와 융합된 HBV DNA를 보유할 수 있으며 그 증거로는 HBsAg이 음성인 HCC 환자의 혈청이나 간조직에서 HBV DNA가 발견되는 빈도가 높다는 증거가 무수히 많고, 상황에 따라서는 간질환의 원인이 된다는 보고가 다수 있으므로 가장 완벽하고 확실한 예방법인 HBV 백신 접종이 무엇보다 필수적이며 전세계 대부분의 HCC 발생을 예방할 수 있다.^{5, 34-44, 70-73, 79, 80)} 또한 현재 제시되고 있는 항바이러스제 치료기준은 혈청 간세포괴사치 상승을 조건으로 제한하는데 혈청 ALT치나 HBeAg 상태에 무관하

게 간 조직의 상태나 HBV DNA치의 증가와 비례해서 간경변이나 HCC 발생의 위험이 높아진다는 사실이 중요하다.^{62-64, 81)}

결 론

만성 B형간질환 환자에 대한 적극적인 항바이러스 치료는 HCC 발생 위험을 낮출 수 있다. 그러나 HCC 발생을 완전히 예방하는 것은 한계가 있다. 만성 HBV 보유자의 간조직에는 혈청 표지자 음성에 관계없이 cccDNA나 HBV DNA 융합이 남게 된다. 따라서 만성 B형 간질환 환자는 치료시점에서 이미 비가역적인 HCC 발생 위험요인이 조직에 내재해 있을 수 있고 또한 치료 후의 다양한 반응에 따라서 HCC 발생 위험 감소 효과를 얻지 못할 수도 있다. 항바이러스치료 목표는 최대한 HBV 증식을 차단하여 HBV DNA양과 기간을 줄여 간세포괴사로 인한 경변화를 막고 간세포 유전자의 악성변화를 막는 것이다. 완치약이 없는 현재로서 인터페론이나 핵산유사체 제제로 항바이러스치료를 하는데 있어서는 약제의 부작용, 치료효과의 한계와 돌연변이 내성바이러스 발생으로 인한 간기능 악화와 HCC 발생 위험 증가의 가능성 및 새로운 변종의 전파 등 치료 측면에서의 여러가지 부담과 치료효과의 필요성을 가늠하여 적절한 치료를 하여야 하며 그러기 위해서는 가장 정밀한 검사와 정확한 진단의 지식으로 환자의 상태를 평가하고 치료를 결정하여야 한다. HBV 예방 백신은 HCC 환자들 중 혈청 HBV 표지자를 확인할 수 있는 환자 뿐 만아니라 과거의 HBV감염 흔적으로 연루되어 발생하는 전세계 80% 이상의 HCC 환자를 가장 효율적으로 예방할 수 있는 유일

한 방법이다.

참 고 문 헌

1. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
2. Alter HJ, Blumberg BS. Further studies on a "new" human iso-precipitin system (Australia antigen). *Blood* 1966;27:297-309.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
4. Kew MC. The hepatitis-B virus and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1981;1:59-67.
5. Giacchino R, Pontisso P, Navone C, Alberti A, Dini G, Facco F, et al. Hepatitis B virus (HBV)-DNA-positive hepatocellular carcinoma following hepatitis B virus infection in a child. *J Med Virol* 1987;23(2):151-5.
6. Blumberg BS. Hepatitis B virus and the control of hepatocellular carcinoma. *IARC Sci Publ* 1984;63:243-61.
7. Lai CL, Gregory PB, Wu PC, Lok AS, Wong KP, Ng MM. Hepatocellular carcinoma in Chinese males and females. Possible causes for the male predominance. *Cancer* 1987;60:1107-10.
8. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Bales Z, Waggoner JG, et al. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med* 1987;316:965-70.
9. Maynard JE, Kane MA, Alter MJ, Handler SC. Control of hepatitis B by immunization: global perspectives. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and Liver disease*. New York, Alan R. Liss, 1988:967.
10. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-90.
11. Botha JF, Ritchie MJ, Dusheiko GM, Mouton HW, Kew MC. Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland: role of perinatal and horizontal infection. *Lancet* 1984;1:1210-2.
12. 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.
13. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953-7.
14. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. *J Med Virol* 2002;67:444-6.
15. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
16. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology* 2005;32:173-84.
17. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-9.
18. Lee HJ. The effect of lamivudine in HBV-positive patients with progressively aggravating

- chronic liver disease and active HBV DNA multiplication. *The Korean J Hepatol* 2000;6:73-81.
19. Lodato F, Mazzella G, Festi D, Azzaroli F, Colecchia A, Roda E. Hepatocellular carcinoma prevention: A worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. *World J Gastroenterol* 2006;12:7239-49.
 20. GLOBOCAN 2002 database. Available at:<http://www-dep.iarc.fr/>.
 21. Momosaki S, Nakashima Y, Kojiro M, Tabor E. HBsAg-negative hepatitis B virus infections in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2005;12:325-9.
 22. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African Blacks. *Gastroenterology* 1997;112:184-7.
 23. Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:669-79.
 24. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;46:45-52.
 25. Korba BE, Cote PJ, Menne S, Toshkov I, Baldwin BH, Wells FV, et al. Clevudine therapy with vaccine inhibits progression of chronic hepatitis and delays onset of hepatocellular carcinoma in chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antivir Ther* 2004;9:937-52.
 26. 통계청 2000년 사망원인 통계연보. 서울. 2001
 27. 국립암센터 한국중앙암등록사업 연례보고서. 고양. 2002
 28. Annual report for the cause of mortality in 2005, Korea National Statistical Office. Seoul, Korea.
 29. Chen CY, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:294-308.
 30. Chun BY, Lee MK, Rho YK. The prevalence of hepatitis B surface antigen among Korean by literature review. *Korean J Epidemiol* 1992;14:54-62.
 31. Huh K, Choi SY, Lee DS. Prevalence of viral hepatitis markers in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 1998;13:306-10.
 32. Lee HJ. Clinical data of the patients with hepatocellular carcinoma in Yeungnam University Hospital. Liver Cancer Study Group of Yeungnam University Medical School 1999;1-5.
 33. Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1356-61.
 34. Tamori A, Nishiguchi S, Shiomi S, Hayashi T, Kobayashi S, Habu D, et al. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1748-53.
 35. Vaiphei K, Pal NS, Arora SK. Comparative analysis of HBV and HCV infection in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease--an autopsy based study. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49:357-61.
 36. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543-54.
 37. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis

- C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007;146:649-56.
38. Matsuzaki Y, Sato M, Saito Y, Karube M, Doy M, Shoda J, et al. The role of previous infection of hepatitis B virus in Hbs antigen negative and anti-HCV negative Japanese patients with hepatocellular carcinoma: etiological and molecular biological study. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:379-89.
39. Shiota G, Oyama K, Udagawa A, Tanaka K, Nomi T, Kitamura A, et al. Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population: involvement of HBx and p53. *J Med Virol* 2000;62:151-8.
40. Hsia CC, Scudamore CH, Di Bisceglie AM, Tabor E. Molecular and serological aspects of HBsAg-negative hepatitis B virus infections in North America. *J Med Virol* 2003;70:20-6.
41. Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, Narimatsu T, Habu D, Takeda T, et al. HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J Med Virol* 2003;71:492-8.
42. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2004;11:383-93.
43. Feitelson MA, Pan J, Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy. *Surg Clin North Am* 2004;84:339-54.
44. Guan J, Chen XP, Zhu H, Luo SF, Cao B, Ding L. Involvement of extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway in multidrug resistance induced by HBx in hepatoma cell line. *World J Gastroenterol* 2004;10(23):3522-7.
45. Song TJ, Ip EW, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology* 2004;125(5 Suppl1):S248-60.
46. Ohkubo K, Kato Y, Ichikawa T, Kajiya Y, Takeda Y, Higashi S, et al. Viral load is a significant prognostic factor for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:2663-8.
47. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:670-5.
48. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination--China, 1997-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:441-5.
50. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
51. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:160-7.
52. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
53. Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 2001;82:77-100.
54. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:674-82.
55. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005;3:27.
56. Kim DS, Kim YS, Kim JY, Ahn YO. A study

- on the seropositivity of HbsAg among biennial health examinees: a nation-wide multicenter survey. *Korean J Prev Med* 2002;35:129-35.
57. Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981~1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatology* 2003;26:287-92.
58. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:S303-9.
59. Lee MS, Kim DH, Kim H, Lee HS, Kim CY, Park TS, et al. Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea. *Int J Epidemiol* 1998;27:316-9.
60. Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997;314:329-33.
61. Rottinghaus ST, Poland GA, Jacobson RM, Barr LJ, Roy MJ. Hepatitis B DNA vaccine induces protective antibody responses in human non-responders to conventional vaccination. *Vaccine* 2003;21:4604-8.
62. 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.
63. Lee KM, Kim YS, Ko YY, Yoo BM, Lee KJ, Kim JH, et al. Emergence of vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus with multiple surface gene mutations in a Korean child. *J Korean Med Sci* 2001;16:359-62.
64. 박중원, 윤정환, 황유진, 이효석, 김정룡. B형 간염바이러스 표면항원과 항체가 동시에 발현된 만성 간염환자에서 표면항원 'a' 결정기 유전자의 변이. *대한소화기학회지* 1997;29:182-91.
65. Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirol* 2003;46:400-7.
66. Duong TN, Horiike N, Michitaka K, Yan C, Mizokami M, Tanaka Y, et al. Comparison of genotypes C and D of the hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. *J Med Virol* 2004;:551-7.
67. Palumbo E. Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy: a review. *Am J Ther* 2007;14(3):306-9.
68. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, Liew CT, Hui AY, Wong VW, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 2005;128:1890-7.
69. Mazet-Wagner AA, Baclet MC, Loustaud-Ratti V, Denis F, Alain S. Real-time PCR quantitation of hepatitis B virus total DNA and covalently closed circular DNA in peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B virus-infected patients. *J Virol Methods* 2006; 138:70-9.
70. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005;42(3):302-8.
71. Werlw-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126(7):1750-8.
72. Koeck J, Baumert TF, Delaney WE, Blum HE, von Weizsaecker F. Inhibitory effect of adefovir and lamivudine on the initiation of hepatitis B virus infection in primary tupaia hepatocytes. *Hepatology* 2003;38(6):1410-8.
73. Delmas J, Schorr O, Jamard C, Gibbs C, Trepo

- C, Hantz O, et al. Inhibitory effect of adefovir on viral DNA synthesis and covalently closed circular DNA formation in duck hepatitis B virus-infected hepatocytes in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):425-33.
74. Lee D, Chung YH, Lee SH, Lee YS, Min HJ, Seo DD, et al. Response to interferon therapy affects the occurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *The Korean J Hepatol* 2007;13:S18.
75. 유재영. 만성 B형 간염에서 인터페론의 치료효과. *대한간학회지* 1995;1:45-53.
76. Lee HJ, Suh JI, Jang BI. The effect of recombinant interferon α -2b(Reaferon®) in the patients with chronic hepatitis B. *The Korean Journal of Gastroenterology* 1997;29:777-85.
77. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Biselli M, Cammà C, Trevisani F, et al. High risk of hepatocellular carcinoma in anti-HBe positive liver cirrhosis patients developing lamivudine resistance. *J Viral Hepat* 2004;11:439-42.
78. Lee HJ, Seo MH. HBV DNA, Anti-HBc titers and anti-HBe in patients with chronic liver diseases and isolated serum anti-HBc. *Korean Journal of Medicine* 1994;46:460-6.
79. Lee HJ, Eun R, Jang BI, Kim TN. Prevention by lamivudine of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis B virus. *Gut and Liver* 2007;11:51-8.
80. Kim JM, Lee HJ, Lee HW. The importance of the presence of serum anti-HBc in the HBV vaccination in the area endemic for hepatitis B virus infection. *J Korean Med Assoc* 1989;32:427-32.
81. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.