인터페론 치료에 반응이 없었던 소아의 만성 B형 간염에 대한 라미부딘의 치료 효과

부산대학교 의과대학 소아과학교실

연 규 민 · 김 혜 영 · 박 재 홍

Effect of Lamivudine Treatment on Chronic Hepatitis B Infection in Children Unresponsive to Interferon

Gyu Min Yeon, M.D., **Hye Young Kim,** M.D. and **Jae Hong Park,** M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Purpose: Interferon is a widely used treatment for chronic hepatitis B in children. However, additional treatment options are needed because more than 50% of hepatitis B patients are unresponsive to interferon. Although lamivudine is widely used to treat hepatitis B, there are few studies on the effect of lamivudine in hepatitis B patients unresponsive to interferon.

Methods: Eight interferon unresponsive patients (6 males and 2 females) were treated with lamivudine (3 mg/kg/day, maximum 100 mg/day) from 6～12 months after interferon treatment was discontinued among 33 children with chronic hepatitis B. They were treated with interferon (interferon α-2b, 10 MU/m^2 or pegylated interferon 1.5 μg/kg) for 6 months from January 2000 to December 2007 at the Pusan National University Hospital. The medical records were analyzed retrospectively.

Results: The age at treatment with interferon and lamivudine was 4.9±3.1 and 6.1±3.2 years, respectively. The serum ALT level before treatment with interferon was 148.1±105.8 IU/L and the log HBV-DNA PCR mean value was 6.95±0.70 copies/mL. The serum ALT level after treatment with interferon was 143.1±90.4 IU/L and the log HBV-DNA mean PCR value was 6.46±2.08. HBeAg negativization occurred in 2 patients. For all patients, normalization of the serum ALT levels and HBeAg seroconversion (except 2 patients with HBeAg negativization) occurred at 7.4±2.1 and 7.9±2.1 months respectively after lamivudine treatment. The HBV-DNA PCR became negative in 7 patients (87.5%) at 2.4±2.8 months. Complete response was achieved in 7 patients and no recurrence was observed in 2 patients for 3 years after the completion of treatment. Five patients are still under treatment for a mean treatment duration of 24.4±9.1 months. In one patient, viral breakthrough occurred and the treatment was stopped.

Conclusion: The number of patients was small, however, lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B who were unresponsive to interferon was highly effective. **(Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11: 137～142)**

Key Words: Hepatitis B, Children, Lamivudine, Interferon, Non-responder

접수 : 2008년 7월 29일, 승인 : 2008년 9월 11일

책임저자 : 박재홍, 602-739, 부산시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교병원 소아청소년과
Tel: 051-240-7298, Fax: 051-248-6205, E-mail: jhongpark@pusan.ac.kr

서 론

소아 만성 B형 간염 치료에 알파 인터페론과 라미부딘이 사용되고 있으며 6개월 이상 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염의 혈청학적 증거가 있으면서 ALT가 지속적으로 상승되어 있는 경우 치료의 적응증이 된다. 치료 시작 시의 HBV DNA가 낮고 ALT가 정상의 2배 이상, 즉 HBV에 대한 면역반응이 활발히 일어나는 경우 치료에 반응할 가능성이 높다고 알려져 있다[1,2]. 그러나 수직 감염과 영유아기 감염이 주된 감염 경로인 동양인에서는 감염 기간이 길다는 점에서 서양인에 비해 치료 효과가 떨어진다고 알려져 있다. 우리나라 소아에서의 인터페론의 치료 성적은 치료 종료 후 6～18개월 관찰 시 HBeAg/anti-HBe 혈청 전환율이 26～60%정도로 다양한 결과를 보여 주고 있다[3～5].

뉴클레오시드 유도체인 라미부딘은 경구용 치료제로 부작용이 비교적 적은 편이다. HBV의 역전사효소를 억제하므로 DNA polymerase를 통한 HBV의 증식을 저지할 뿐만 아니라 HBV의 양이 감소됨에 따라 면역세포의 항바이러스 면역 반응을 회복시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다[6]. 혈청 HBV DNA가 2～4주 내에 검출되지 않게 되며 이어 혈청 ALT치가 정상화되고 HBeAg의 혈청전환 및 간내 염증 및 섬유화도 호전시킬 수 있다고 한다[7,8].

소아 만성 B형 간염 환자들에게 라미부딘으로 장기 치료한 우리나라의 한 연구에서 Kaplan-Meier법에 의한 누적 HBeAg 혈청전환율을 1, 2, 3년에 각각 34, 68, 90%로 보고하였다. 누적 HBsAg 소실률도 1년 11%, 2년 21%, 3년 27%로 높았기 때문에 lamivudine의 장기 치료가 HBeAg 혈청전환율을 높여주고 면역제거기를 현저하게 짧게 해주는 효과가 있으며 인터페론보다 효과가 우수하다고 하였다[9].

그러나 인터페론 치료에 반응이 없는 B형 간염 환자에 대한 치료에 대해서는 아직 일치된 의견이 없으며 라미부딘을 2차 약제로 고려해 볼 수 있으나 치료 효과에 대한 연구는 드물다. 이에 본 연구에서는 인터페론 치료에 반응이 없었던 만성 B형 간염 소아 환자에서 라미부딘의 치료 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2007년 12월까지 부산대학교병원 소아과에서 만성 B형 간염으로 진단되어 인터페론(interferon α-2b, 10 MU/m^2 또는 pegylated interferon 1.5 μg/kg)으로 6개월 간 치료를 받은 33명 중 치료에 반응이 없었던 환자 중 치료 종결 후 6～12개월 뒤부터 라미부딘(3 mg/kg/일, 최고 100 mg/일)으로 치료를 한 8명(남 6명, 여 2명)을 대상으로 하였다. 임상적 또는 생화학적 소견이 간경변증이나 C형 간염 바이러스의 중복감염이 있거나 독성 간염, 대사성 간염 등과 같이 간기능 이상을 초래할 수 있는 환자는 포함하지 않았다.

라미부딘 치료 후 혈청 AST 및 ALT치, HBeAg 및 anti-HBe, HBV DNA는 2개월마다 측정하였다. 라미부딘에 대한 완전 반응은 ALT 정상, HBeAg 음성, HBV DNA치가 10^4 copies/mL 이하로 감소하는 경우로 하였다. 라미부딘에 대한 부분적 반응은 위의 3가지 중 일부만 만족시키는 경우로 간주하였다. 라미부딘에 전혀 반응이 없는 경우는 투약 1년 후 치료를 중단하였으며, 완전 반응이 있는 경우는 이때로부터 48개월 이상 투약을 지속한 후 치료를 중단하였고 부분 반응이 있는 경우는 임상적으로 돌파현상(viral breakthrough)이 없는 한 투약을 지속하였다.

간기능 검사는 Hitachi 7600 시리즈 자동 생화학 분석기(Hitachi, Tokyo, Japan), 간염 표지자 검사는 Abbott AxSYM System (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, USA)을 사용하였다. 혈청 HBV DNA치는 polymerase chain reaction 정량법을 이용한 Cobas Amplicor HBV Monitor test™ (Roche Diagnostic Systems, Meylan, France)를 이용하였다.

인터페론 치료 전과 후의 혈청 AST, ALT 및 HBV DNA log 값의 비교는 t-test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

만성 B형 간염 진단 시 나이는 4.4±2.9세, 인터페론 치료 시작 시 나이는 4.9±3.1세, 라미부딘 치료 시작 시 나이는 6.1±3.2세였다(Table 1). 환자 분만 시의 모체는

Table 1. Patient Characteristics

Age at diagnosis of chronic HBV infection (yr)	4.4±2.9
Age at treatment with interferon (yr)	4.9±3.1
Age at treatment with lamivudine (yr)	6.1±3.2
Gender (M/F)	6/2

Table 2. Laboratory Finding Before and After Treatment with Interferon-α 2b for 6 Months

	Before Tx	After Tx
Serum AST (IU/L)	77.4±32.4	97.5±44.6
Serum ALT (IU/L)	148.1±105.8	143.1±90.4
HBV DNA PCR (logDNA)(copies/mL)	6.95±0.70	6.46±2.08
No. of patients with HBeAg (+)	8	6

Table 3. Biochemical and Virological Data of Patients After Treatment with Lamivudine

	Mean duration (Month)	No. of cases
Normalization of serum ALT	7.4±2.1	8/8
Seroconversion of HBeAg	7.9±2.1	6/6
Negativization of HBV-DNA PCR	2.4±2.8	7/8

Table 4. Follow-up Demographic Data of Patients

	No. of cases (%)
Sustained complete response after completion of lamivudine	2 (25.0)
Complete response with ongoing treatment	5 (62.5)
Treatment failure after 12 month medication	1 (12.5)

HBV 보유자 6명, 만성 B형 간염 및 정상이 각 1명이었다. HBV 보유자 산모에서 출생한 7명은 출생 직후 B형 간염 백신과 HBIG를 투여 받았다.

인터페론으로 치료를 시작하기 직전 혈청 AST와 ALT는 77.4±32.4 (범위 55～153) IU/L, 148.1±105.8 (63～396) IU/L였고, HBV DNA PCR log값은 6.95±0.70 copies/mL였다. 인터페론 치료 후 혈청 AST와 ALT는 97.5±44.6 (34～180) IU/L, 143.1±90.4 (23～267) IU/L였고, HBV DNA PCR log값은 6.46±2.08 copies/mL로 치료 전과 차이가 없었다($p>0.05$)(Table 2). 2명의 환자가 라미부딘 치료 전의 혈청 ALT가 정상 상한치의 2배 이하였다. 라미부딘으로 치료한 8명 중 2명의 환자에서는 인터페론 치료 후 HBeAg이 이미 음전되어 있었으나, 혈청 ALT가 81 및 169 IU/L로 정상보다 높았으며 HBV DNA도 1.66×10^7 및 1.44×10^5 copies/mL로 검출되었다.

모든 환자에서 라미부딘 치료 후 7.4±2.1개월에 ALT가 정상화되었고, HBV DNA는 2.4±2.8개월에 7명(87.5%)에서 음성화되었다. 이미 HBeAg이 음전된 2명을 제외한 6명에서는 7.9±2.1개월에 HBeAg 혈청전환이 있었다(Table 3). 치료 전 HBeAg 혈청전환이 있었던 환자는 모두 AST, ALT가 정상화되고 HBV DNA가 음성 전환되었다.

7명의 완전 반응자 중 2명은 라미부딘 치료 종결 후 3년 이상 재발이 없으며, 5명은 완전 반응 상태로 24.4±9.1개월간 라미부딘을 복용 중이다. 1명은 12개월간 라미부딘을 복용하여 ALT가 정상화되고 HBV DNA도 7.2×10^2 copies/mL까지 감소하였으며 HBeAg 혈청전환이 있었으나 치료 12개월 째 바이러스 돌파현상이 발생하여 치료를 중단하였다(Table 4).

고 찰

본 연구는 인터페론 치료에 반응이 없었던 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘을 장기 투여하여 그 효과를 평가한 것으로 비록 연구 대상 환자의 수가 적어 의미있는 결과를 얻지는 못했지만 모든 환자에서 혈청 ALT가 정상화되고 HBeAg 혈청전환이 이루어졌으며 일부 환자에서는 치료 중단 후에도 이러한 변화가 유지되었다는 긍정적인 효과가 있었다. 또한 전체 8명의 환자 중 바이러스 돌파현상이 생긴 1명이 있었으나 다른 7명의 환자에서 HBV DNA가 검출되지 않았고 장기간(2년 이상) 라미부딘 투여에도 바이러스 또는 생화학적 돌파현상이 발생하지 않음으로써 인터페론 치료에 무반응자에 대한 2차 약제로 라미부딘이 상당한 역할을 할 수 있으리라 기대된다.

인터페론 치료에 반응이 없었던 만성 B형 간염에 대한 라미부딘의 치료 효과에 대한 보고는 매우 드물다. Schiff 등[10]의 국제 라미부딘 연구자 그룹에서 시행한

인터페론 치료에 반응이 없었던 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 라미부딘의 효과에 대한 다기관 연구의 결과를 보면 라미부딘을 52주간 투여한 군과 라미부딘과 인터페론 병합요법을 24주간 시행한 군 및 위약 투여군에서 HBeAg 음전율이 각각 33%, 21%, 13%였으며, HBeAg 혈청전환이 각각 18%, 12%, 13%라고 하였다. HBeAg 음전과 혈청전환이 있었던 환자 중 치료 종료 후 16주 동안 변화가 지속된 경우는 71%라고 하였다. 또한 조직학적 호전이 있었던 경우가 각각 52%, 32%, 25%였고, 혈청 ALT의 정상화가 44%, 18%, 15%의 환자에서 일어났다고 하였다. 소아에 대한 연구로는 20명의 소아와 청소년(8.5～19세)을 대상으로 라미부딘을 52주간 투여하였을 때 HBV DNA는 95%의 환자에서 감소하였고 44%의 환자에서 지속적으로 검출되지 않았다고 하였다[11]. HBeAg 혈청전환은 1명에서 일어났으나 YMDD 변이종이 65%의 환자에서 발생하였다고 하였다. 이들 중 54%의 환자는 정상 ALT치를 유지하였고 45%의 환자에서 HBV DNA가 검출되지 않았다고 하였다[11]. 동일 연구자에 의해 시행된 다른 연구로 인터페론 치료에 반응이 없었던 22명의 환자(9.5～18세)에게 라미부딘을 장기간(4년) 사용했을 때 HBeAg 혈청전환이 12.5%였고, 14%에서는 효과가 없어 투약을 중단하였다고 하였다[12]. 그러나 단지 5명(23%)의 환자만이 치료를 지속할 수 있었다고 하여 소아에서 장기 치료가 어렵다는 주장을 하였다.

본 연구에서는 인터페론으로 치료를 시작할 때 나이가 4.9±3.1세였고, 라미부딘으로 다시 치료를 시작할 때 나이가 6.1±3.2세로 앞의 외국 연구에 비해 대상 환자의 연령이 낮았다. 대상 환자 중 1명을 제외하고 모두 수직 감염에 의해 간염이 발생하였고 2명의 환자가 라미부딘 치료 전의 혈청 ALT가 정상 상한치의 2배 이하여서 치료 효과가 서양의 연구[10～12]에 비해 적을 것으로 추정되었으나 치료 효과가 훨씬 좋았다.

인터페론 치료 후의 혈청 ALT는 143.1±90.4 IU/L였으나 라미부딘 투여 후 7.9±2.1개월에 모두 정상화되었고, 치료를 지속하는 동안 계속 정상으로 유지되었으며 2명에서는 치료 종결 후 3년 동안 유지되었다. 라미부딘 치료 전 HBV DNA PCR log값이 6.46±2.08 copies/mL였으나 치료 후 7명에서 2.4±2.8개월에 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이하로 떨어졌다. 그리고 치료를 지속하였을 때 7명 모두에서 HBV DNA가 검출되지 않았고 2명에서는 치료 종결 후에도 3년간 동일한 결과를 보였다.

HBeAg 음전이 라미부딘 치료 전에 2명의 환자에서 있었으나 혈청 ALT가 정상보다 높고 HBV DNA도 검출된 경우였다. 라미부딘 치료 후 2명 모두에서 혈청 ALT가 정상화되고 HBV DNA가 검출되지 않았다. 나머지 6명은 치료 후 혈청전환이 있었고 치료 기간 동안 유지가 되었으며 2명의 환자가 라미부딘 치료 종료 후 3년 이상 유지되었다.

2명의 환자가 라미부딘 치료 후 3년 이상 관해 유지 상태로 있으며, 5명은 완전 반응 상태로 24.4±9.1개월간 라미부딘을 복용 중이다. 본 연구에서는 치료 목표에 도달한 후 최소 2년간 라미부딘을 복용하게 하여 치료 기간이 타 연구[10,11]에 비해 긴 이유는 약물 중단 후 바이러스의 재활성을 줄이는 목적 때문이었다. 라미부딘 투여 후 성인에서의 HBeAg 혈청전환이 1년 후 16-18%, 2년 후 27%, 3년 후 40%에서 일어나는 것으로 보고되어 장기 투여가 유리하다고 한다[7,8,13]. 최근에는 재발률을 줄이기 위해 치료 종료 시점을 HBeAg의 혈청전환이 일어나고 라미부딘을 최소 12개월 이상 더 투여할 것을 권고하고 있다[14,15]. 라미부딘의 장기 투여로 인한 바이러스 변이종의 발생이 있을 수 있으나, 바이러스 또는 생화학적 돌파현상은 발생한 경우는 없었다. 그러나 1명의 환자에서 라미부딘 투여 후 혈청 ALT가 정상화되고 HBV DNA가 7.2×10^2 copies/mL까지 감소하고 HBeAg의 혈청전환이 있었으나 치료 12개월 째 바이러스 돌파현상이 발생하여 치료를 중단하였다. 라미부딘 치료 6개월 후부터 약제 내성을 가진 변이형 HBV의 발생률이 점차 증가하여[7,8,11,13] 라미부딘을 투여하는 도중에 혈청 HBV DNA가 증가하는 바이러스 돌파현상이 나타날 수 있고 이후 혈청 ALT치가 증가하는 생화학적 돌파현상도 나타날 수 있다[7,8,16].

본 연구에서는 인터페론에 의한 후기 반응을 배제하기 위해 인터페론 치료를 중단하고 최소 6개월에서 1년의 간격을 두고 라미부딘을 투여하였으나 HBeAg의 음전이 있었던 환자를 연구에 포함함으로써 인터페론의 효과를 완전히 배제하지 못했다는 문제점이 있을 수 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구의 결과는 성인과 소아를 대상으로 한 기존의 연구에 비해 훨씬 좋은 치료 효

과가 보였다. 한편 라미부딘과 인터페론의 병합요법은 최종 치료 반응률이 라미부딘과 인터페론 단독요법과 비슷하다는 보고[17,18]와 인터페론의 면역제어 기능과 라미부딘의 바이러스 억제 기능이 상승효과를 가져와 소아 만성 간염의 치료에 효과적이라는 상반된 보고[19]가 있다.

본 연구에서 바이러스 돌파현상이 발생하여 치료를 중단하였던 환자는 라미부딘 투여 전 HBV DNA가 1.14×10^9 copies/mL이었고 치료를 하면서 혈청 ALT가 정상화되고 HBeAg 혈청전환이 있었음에도 불구하고 바이러스 부하가 7.2×10^2 copies/mL까지 감소하다가 다시 1.69×10^5 copies/mL로 증가하였다. 또한 라미부딘 투여 후 40개월 만에 HBeAg 혈청전환이 있었던 환자도 치료 전 HBV DNA가 2.49×10^9 copies/mL로 다른 환자들의 바이러스 부하보다 훨씬 많았다. 이들 모두 초기 치료 반응이 다른 환자와 큰 차이가 없었던 점으로 보아 향후 치료 전 바이러스 부하가 치료 반응에 미치는 영향과 HBeAg 음성 만성 B형 간염과의 관계[20]에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 본다.

이상의 결과에서 비록 연구 대상 환자수가 적고 대조군이 없었지만 기존 보고된 서양의 보고에 비해 라미부딘이 인터페론 무반응자의 치료에 매우 효과가 있음을 알게 되었다. 따라서 만성 B형 간염을 앓고 있는 우리나라의 소아에서 인터페론에 치료 반응이 없는 경우 라미부딘 치료를 적극적으로 고려해 볼만 하다. 향후 더 많은 소아 만성 B형 간염 환자를 대상으로 인터페론 무반응자에 대한 라미부딘의 장기 투여에 따른 효과와 안정성에 대한 연구가 필요하리라 본다.

요 약

목 적: 인터페론은 소아 만성 B형 간염의 치료에 널리 쓰이고 있으나 50% 이상의 환자에서 인터페론 치료에 반응이 없어 추가적인 다른 치료가 필요하다. 라미부딘은 B형 간염 바이러스 복제의 억제제로 B형 간염 치료제로 널리 쓰이고 있으나, 인터페론 치료에 반응이 없었던 B형 간염 환자에 대한 라미부딘의 치료 효과에 대한 연구가 많지 않다.

방 법: 2000년 1월부터 2007년 12월까지 부산대학교 병원 소아청소년과에서 만성 B형 간염으로 진단되어 인터페론(interferon α-2b, 10 MU/m^2 또는 pegylated interferon 1.5 μg/kg)으로 6개월 간 치료를 받은 33명 중 치료에 반응이 없어 치료 종결 후 6～12개월 뒤부터 라미부딘(3 mg/kg/일, 최고 100 mg/일)으로 치료를 한 8명(남 6명, 여 2명)을 대상으로 라미부딘의 치료 효과를 분석하였다. 임상적 소견에 대해 의무기록지를 후향적으로 검토하였다.

결 과: 인터페론 치료 시작 시 나이는 4.9±3.1세, 라미부딘 치료 시작 시 나이는 6.1±3.2세였다. 인터페론 치료 전 혈청 ALT는 148.1±105.8 IU/L였고, HBV-DNA PCR log값은 6.95±0.70 copies/mL였다. 인터페론 치료 후 ALT는 143.1±90.4 IU/L였고, DNA PCR log값은 6.46±2.08 copies/mL로 치료 전과 차이가 없었고($p>0.05$), 2명에서 HBeAg 음전이 있었다. 모든 환자에서 라미부딘 치료 후 7.4±2.1개월에 ALT가 정상화되고, 이미 HBeAg이 음전된 2명을 제외한 6명에서 7.9±2.1개월에 HBeAg 혈청전환이 있었다. HBV DNA는 2.4±2.8개월에 7명(87.5%)에서 음성화되었다. 2명은 라미부딘 치료 종결 후 3년 이상 재발이 없으며, 5명은 완전 반응 상태로 24.4±9.1개월간 복용 중이다. 1명은 12개월간 라미부딘을 복용하여 혈청 ALT가 정상화되고 HBeAg 혈청전환이 있었으나 바이러스 돌파현상이 발생하여 치료를 중단하였다.

결 론: 연구 대상 환자 수가 적었지만 인터페론 치료에 반응이 없었던 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘의 치료는 매우 효과적이었다.

참 고 문 헌

1) Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996;23:131-7.
2) 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.
3) 고재성, 정주영, 장자준, 서정기. 소아 만성 B형 간염의 Interferon Alfa 치료 후 혈청학적, 조직학적 소견의 변화. 대한소아소화기영양학회지 2000;3:56-62.
4) 김홍권, 최보화, 김경모, 강경훈, 임인석, 최응상. 만성 B형 간염 환아에서 interferon-alpha 치료의 반응 예측 인자 분석. 대한소아과학회지 2000;43:514-9.
5) 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.
6) 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.
7) Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998;339:61-8.
8) 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.
9) 장유철, 조민현, 최병호. 소아 만성 B형 간염에서 라미부딘 치료의 3년 누적 치료 반응과 장기 지속성. 대한소아소화기영양학회지 2004;7:197-207.
10) 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.
11) 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.
12) 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.
13) 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.
14) 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.
15) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:1225-41.
16) 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.
17) Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. Pediatr Int 2002;44:517-21.
18) Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Zeytinoglu A, Yüce G, Yagci RV. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. Pediatr Int 2002;44:404-8.
19) Saltik-Temizel IN, Koçak 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.
20) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. Am J Med 2006;119:977-85.