

The Relationship between Antiviral Drugs for Chronic Hepatitis B and Diagnostic Markers

Da Un Jeong^{1,2}, Sung Hee Hyun¹, and In Sik Kim¹

Department of Biomedical Laboratory Science, School of Medicine, Eulji University, Daejeon 301-746, Korea¹

Department of Laboratory Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon 302-799, Korea²

In this study, we investigated the correlation between the administration of various antiviral agents and the alternation of specific biomarkers induced by the hepatitis B virus (HBV). Eligible subjects diagnosed with chronic hepatitis B were prescribed with antiviral drugs at the Gastroenterology Internal Medicine Department of E University Hospital in Daejeon between May 2004 and September 2009. Lamivudine was prescribed to 66 out of 100 patients. Of the 12 patients, 6 (50.0%) showed a change from being HBe-antigen-positive to being HBe-antigen-negative. Of the 39 patients, 23 (59.0%) showed higher than 40 IU/L alanine aminotransferase (ALT). Of the 65 patients, 41 (63.1%) showed HBV DNA decrease of 1 log, and were prescribed with Lamivudine. Adefovir was prescribed to 3 out of 100 patients. Of the 12 patients, 1 (8.3%) showed a change from being HBe-antigen-positive to being HBe-antigen-negative, and was prescribed with Adefovir. Entecavir was prescribed to 19 (19.0%) out of 100 patients. Of the 12 patients, 3 (25.0%) showed a change from being HBe-antigen-positive to being HBe-antigen-negative. Of the 12 patients, 3 (125.8%) showed higher than 40 IU/L ALT. Of the 65 patients, 14 (21.5%) showed HBV DNA decrease of 1 log, and were prescribed with Entecavir. Clavudine was prescribed to 7 out of 100 patients. Of the 12 patients, 1 (8.3%) showed a change from positive HBe antigen to negative HBe antigen. Of the 39 patients, 5 (12.8%) showed higher than 40 IU/L ALT. Of the 65 patients, 6 (9.2%) showed HBV decrease of 1 log, and were prescribed with Clavudine. These results do not show a statistically significant correlation between drugs and biomarkers. Data on combination therapy using Lamivudine and Adefovir show no statistically significant difference between drugs and biomarkers. Medications for periodic inspection was not correlated to HBe-antigen-negative conversion, ALT, and HBV DNA. HBV DNA was significantly reduced in patients with high levels of AST(aspartic acid aminotransferase) and ALT before treatment. In addition, the decrease of HBV DNA after 12 months of treatment was less frequently observed in patients treated with Lamivudine compared with other drugs. This result is associated with Lamivudine resistance. Although the association of drugs with diagnostic markers and the correct choice of treatment is difficult to determine, these results may be useful for further research on diagnosis and treatment of the hepatitis B virus.

Key Words : Chronic B hepatitis, Antiviral drug, Lamivudine, HBe antigen, Hepatitis B virus DNA, Alanine aminotransferase, Aspartic acid aminotransferase

서론

만성 B형 간염은 전세계적으로 문제가 되는 간질환이 일
정기간 지속되면 간경변이나 간세포암종으로 진행하게 된
다. 이러한 만성 간염 환자에서 치료의 목표는 바이러스의
활동을 종식시키고 간질환을 호전시킴으로써 만성으로의
진행을 막아 합병증 예방과 사망률의 감소, 삶의 질을 향

Corresponding Author : Kim, In Sik, Department of Biomedical
Laboratory Science School of Medicine, Eulji University, Daejeon
301-746, Korea
Tel: 042-259-1753, Fax: 042-259-1759.
E-mail: orientree@eulji.ac.kr

Received : 11 May 2011
Return for modification : 16 June 2011
Accepted : 17 June 2011

상시키는 데 있다(Beasley 등, 1981; Perrillo, 1989). B형 간염의 근본적인 해결방법은 원인이 되는 바이러스를 간에서 완전히 제거하는 것이다. 그러나 감염된 간세포 내에 존재하는 covalently closed circular(ccc) DNA로 인해 바이러스를 완전히 제거할 수 없기 때문에 항바이러스제를 투여해 B형 간염 바이러스의 증식을 억제시키고 간질환에 의한 사망률을 줄이고자 하는 것이다(Wong 등, 2004). 임상적인 단기 치료의 목표는 간세포의 염증과 괴사를 차단하여 간 섬유화를 방지하는 것으로 hepatitis B virus(HBV) DNA와 alanine aminotransferase(ALT)의 정상화에 있으며, 장기적으로는 만성 B형 간염 단계에서 비가역적인 간경변, 간부전 또는 간세포암종으로 진행되는 것을 방지함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다(Dienstag 등, 2003; Liaw 등, 2004; Hadziyannis 등, 2005; Lin 등, 2007). 1980년대의 B형 간염 치료제인 인터페론이 처음 소개되었으나, 약물의 부작용 등으로 보편적인 치료로 사용되지 못했다. 경구용 항바이러스제인 라미부딘(lamivudine)이 국내에 소개되면서 B형 간염의 치료가 한 단계 진보하였고, 2009년 현재 인터페론(interferon), 페그 인터페론(peg interferon), 라미부딘, 아데포비어(adefovir), 엔테카비어(entecavir), 클레부딘(clevudine)까지 출시되어 B형 간염 바이러스 치료제의 새로운 시대가 시작되었다. 그러나 현재 출시된 B형 간염 바이러스의 치료제로는 바이러스를 완전히 제거하기 어렵고, 경구용 항바이러스제는 초기 치료반응은 좋으나 약제 내성 문제, 투여 종료시점이 불분명하다는 점, 투여 종료 후 재발률이 높다는 점 등이 문제로 대두되었다(ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members, 2006; Keeffe, 2006; Lok와 McMahon, 2007). 현재까지 치료 방법으로는 치료기간이 정해져 있는 인터페론과 장기간 또는 평생 약을 투여하는 경구용 항바이러스제로 나눌 수 있다. 인터페론은 치료 종료 후에도 바이러스 효과가 유지될 가능성이 높고 hepatitis B surface(HBs) 항원이 소실될 가능성 높으며 내성이 생기지 않는다는 장점이 있다. 경구용 항바이러스제는 크게 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘(telbivudine)과 같은 L-뉴클레오시드(L-nucleoside) 유사체 계통, 아데포비어, 테노포비어(tenofovir)와 같은 아크릴 뉴클레오시드 포스포네이트(acryl nucleoside phosphonate) 계통, 엔

테카비어와 같은 디옥시구아노신(deoxyguanosine) 유사체 계통 등으로 구분할 수 있다. 우리나라에서 현재 사용 가능한 경구용 항바이러스제는 라미부딘, 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘 등이 있으며 테노포비어는 조만간 사용할 수 있을 것으로 예상되고 클레부딘은 국내에서만 시판 중이다. 라미부딘은 내성 발생률이 높은 대신 가격은 싸고 아데포비어는 약효가 낮으며 내성도 상당수에서 생긴다. 엔테카비어나 테노포비어는 내성이 거의 생기지 않는 강력한 항바이러스효과를 가지고 있는 것으로 알려졌다(정 등, 2007).

본 연구에서는 치료 약제와 검사표지자간의 변화를 조사하여 약제의 처방, 변경, 추가, 약제내성 여부를 추측할 수 있고, 치료결과 평가에 유용한 정보를 제공할 수 있는 검사표지자를 알아보려고 하였다. 만성 B형 간염 진단만을 받은 환자들을 대상으로 처음 진단받고 약처방 받은 시점으로부터 3개월, 6개월, 12개월 동안 HBe 항원/항체, aspartic acid aminotransferase(AST), ALT, HBV DNA를 측정하였다.

연구 대상 및 연구방법

1. 연구 대상

2004년 5월부터 2009년 09월까지 대전의 E대학병원에서 소화기 내과로 내원하여 간기능 검사, 간염 검사를 실시한 환자 중 만성 B형 간염 진단을 받고 B형 간염 치료 약제를 처방받은 환자 100명을 무작위로 대상 선정하였다. 만성 B형 간염 진단 이외의 A형이나 C형 중독 감염된 환자와 복합질환이 있는 환자, 간암으로 발전한 환자는 배제하였다.

2. 연구 방법

만성 B형 간염으로 진단받은 환자를 연구 대상군으로 선정하여 진단 후의 치료제 처방과 투약 후 일정기간 동안의 B형 간염 관련 검사와 간기능 지표 검사 결과변화 관찰하였다. 내원하여 처음 B형 간염 진단받고 치료제를 처방 받은 시점으로부터 3개월, 6개월, 12개월 동안 HBe 항원/항체, AST, ALT, HBV DNA 등을 측정하였고, 기간에 따른 약제와 검사표지자와의 관계를 분석하였다. HBe 항원 양성, ALT 증가, HBV DNA PCR(polymerase chain reaction) 양성 환

자들의 결과를 추적하여 약제와의 상관관계를 분석하였다.

1) HBe 항원/항체

BioMérieux(Marcy L'Etoile, France)의 VIDAS장비를 이용하여 효소형광분석법(enzyme-linked fluorescent assay, ELFA)를 원리로 검사하였다. 검체 수와 동일한 수의 스트립(strip)과 SPR을 꺼내, 30분 정도 실온에 방치한 후 VIDAS의 tray 및 SPR block에 장착한다. 검체정보를 입력하고 검체 및 대조군용액, 표준액을 혼합기(vortex)를 이용하여 균질한 상태가 되도록 한 후, 스트립 웰(well)에 150 μ L를 분주하였다.

2) HBV DNA Probe

Digene(Gaithersburg, Maryland, USA)의 Digene microplate heater 장비를 이용하여, 사람 혈청 내에 존재하는 B형 간염 바이러스의 DNA를 microplate 상에서 화학 발광법으로 정량 검사하였다. 검체에 존재하는 HBV DNA와 결합할 수 있는 RNA 프로브(ad & ay strains)를 이용하여 DNA:RNA hybrid를 만든 후 이에 특이적인 항체가 코팅 되어있는 microplate에 capture시키고 capture된 hybrid는 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase)가 conjugation 되어있는 항체와 결합시켜 이를 화학발광물질(CDP-Star, chemiluminescence substrate)을 사용하여 검체에 존재하는 HBV DNA의 양을 빛의 세기(relative light unit, RLU)로 측정하며, 이 빛의 양은 검량곡선(calibration curve)을 통해 그 농도가 자동적으로 결정되었다.

3) HBV DNA PCR 증합화

Roche(Basel, Switzerland)의 COBAS TaqMan 48 장비를 이용하여 HBV DNA를 얻기 위한 수작업 검체 추출 과정 후 HBV 상보적인 프라이머를 이용해 표적 DNA를 증폭하고 이중 형광 라벨된 검출 탐침자의 분열을 측정하여 증폭량을 측정하였다. 증폭된 DNA는 HBV 유전자 및 QS 특이 탐침자로 검출함으로써, HBV의 증폭 산물과 HBV QS의 증폭 산물을 독립적으로 검출하였다. HBV QS는 HBV DNA와 같은 프라이머 결합 부위를 포함하며, HBV 유전자와는 별도로 HBV QS를 인식할 수 있도록 특이적인 탐침자 결합 부

위를 포함하는 비감염성 재조합 DNA이다. HBV QS는 각각의 개별 검체 및 대조군 검체에 일정량 혼합되어 HBV DNA와 함께 검체 추출, 역전사, PCR 증폭 및 검출 과정을 거치게 된다. COBAS TaqMan 분석기는 각 검체 및 대조 검체에서 얻어진 HBV의 신호와 HBV QS의 신호를 비교함으로써 HBV DNA 역가를 계산하였다. HBV QS는 검체 추출 과정 및 증폭 과정상의 억제 효과를 보상하고 조절하여 검체 내 HBV DNA를 정확히 정량할 수 있다.

4) HBV DNA real time PCR

(1) 시약준비

96~100% 에탄올 20 mL을 inhibitor removal buffer에 넣은 후 5~10회 혼합하였다. 96~100% 에탄올 80 mL를 세척액에 넣은 후 5~10회 혼합하였다. 필요한 양의 용출액을 70°C에서 가온시켰다. 이소프로판올을 준비한 후에 500 μ L의 용출액을 poly(A) carrier RNA에 넣어 혼합 후 혼합기로 혼합하였다. 사용 후 남은 용액은 -15~-20°C에서 보관하였다. 5 mL의 용출액을 단백질 분해효소(proteinase) K에 넣어 혼합 후 혼합기로 혼합하였다. 사용 후 남은 용액은 -15~-20°C에서 보관하였다. Working lysis/Binding solution을 제조하였다. Lysis/Binding buffer 14 mL를 튜브에 넣었다. 제조한 poly(A) carrier RNA 280 μ L를 넣었다. QS를 3~5초 혼합한 후 78 μ L를 넣었다. 뚜껑을 닫고 10~15회 전도 혼합하였다. 제조된 단백질분해효소 K 2800 μ L를 넣었다. 뚜껑을 닫고 10~15회 전도 혼합하였다.

(2) Master mix 준비

시약은 빛에 민감하며 실험 전 30분전에 실온에 적응시켜야 한다. Working Master mix 제조 후 1시간 내 사용하였다. K-carrier holders에 K-carrier를 놓고 필요한 수량의 K-tubes를 꽂았다. K-capper를 이용하여 K-tube cap을 열어 뚜껑을 K-cap holder에 놓았다. HBV working master mix를 제조하였다. Mn^{2+} 을 혼합하고 191 μ L를 취하여 한 개의 HBV Master mix에(1 vial 당 24 sample) 넣은 다음 10~15회 정도 혼합하였다. 50 μ L의 working master mix를 K-tube에 넣은 다음 K-carrier holder를 시료 준비 장소로 옮겼다.

(3) 시료 및 대조군 준비

Lysis rack에 검체 번호를 적고 한 웰에 음성대조군(negative control, NC), 한 웰에 저양성대조군(low positive control), 또 한 웰에 고양성대조군(high positive control)을 표시하였다. 625 μ L의 working lysis/binding solution을 각 웰의 lysis rack에 넣었다. 500 μ L의 혼합된 음성대조군, 저양성대조군, 고양성대조군과 검체를 working lysis/binding solution이 담긴 표시된 웰에 넣었다. 뚜껑을 닫고 rack 전체를 10초간 혼합기로 혼합하였다. Lysis rack을 미리 가온한 50°C heating block에서 10분간 배양하고 꺼내어 건조하고 lysis rack을 4600 xg에서 10~20초 원심분리하였다. 각 웰에 250 μ L의 이소프로판올을 넣었다. Lysis rack을 3회 혼합하고 10초간 혼합기로 혼합한 후 4600 xg에서 10~20초 원심분리하였다. 750 μ L의 lysate를 filter tube rack의 각각 해당 웰로 옮긴 후 4600 xg에서 2분간 원심분리하였다. 남아있는 lysate를 filter tube rack에 넣은 후 4600 xg에서 2분간 원심분리하였다. 400 μ L의 working inhibitor removal buffer를 각 웰에 넣은 후 filter tube rack을 4600 xg에서 2분간 원심분리하였다. 700 μ L의 세척액을 각 웰에 넣은 후 filter tube rack을 4600 xg에서 2분간 원심분리를 하였다. 700 μ L의 세척액을 각 웰에 넣은 후 filter tube rack을 4600 xg에서 3분간 원심분리하였다. Waste container를 분리하여 버리고 filter tube rack을 elution rack 위에 장착하였다. 75 μ L의 미리 가온된 용출액을 각 웰에 straight down으로 넣었다. 용출액을 웰의 안쪽 벽면으로 흐르지 않도록 피펫팅하였다. Elution rack을 실온에서 3분간 incubation한 후 filter tube rack을 4600 xg에서 3분간 원심분리하였다. Filter tube rack을 제거하고 cover rack을 elution rack위에 위치시켰다. 시간 내에 master mix를 첨가하거나 2~8°C에서 24시간 보관 -20°C에서 1주일 보관하였다. Master mix와 섞은 후에는 2시간 이내에 증폭했다. 준비된 master mix에 50 μ L의 용출된 검체를 각각의 웰에 넣고 3회 정도 피펫팅하였다.

5) AST/ALT

Siemens Healthcare Diagnostics(Tarrytown NewYork, USA)의 ADVIA 2400, ADVIA 1650 장비와 시약을 이용하여 modified IFCC UV 법을 원리로 검사하였다.

6) 통계

모든 자료는 SPSS 12.0 for Windows(Chicaco, Illinois, USA)를 이용하여 ANOVA와 카이제곱 검정(Pearson's chi-square test)과 T-test로 분석하였다. 모든 통계처리의 유의도는 $p < 0.05$ 수준에서 검정하였다.

결 과

1. 환자의 치료 전 특성

환자의 성별은 남자가 79%(79명), 여자는 21%(21명)이었으며, 치료시작 당시 나이는 12세부터 65세까지 분포하였으며 평균 37.4±10.6 세였다. 치료 전 HBe 항원 양성률은 74.2%(69명)이었고, 이 중 2명은 HBe 항원과 HBe 항체를 동시에 가지고 있었다. HBe 항원 음성률은 25.8%(24명)이었다. HBe 항원 음성/HBe 항체 양성인 혈청전환 환자는 21명이었으며, 모두 음성인 경우는 3명에서 관찰되었다. 그 외 7명은 검사를 시행하지 않았다. 치료 전 AST는 20 IU/L에서 1330 IU/L의 분포를 보였으며, 40 IU/L 이상으로 증가된 환자가 80.8%(80명)이었다. 치료 전 ALT는 17 IU/L에서 1037 IU/L의 분포를 보였으며, 40 IU/L 이상으로 증가된 환자가 81.8%(81명)이었다. 치료 전 HBV DNA 정량값이 당시의 검출하한치보다 높은 값을 보인 대상자는 82명이었고, 검출하한치 이하인 경우는 15명이었다. 검출하한치보다 높은 값을 보인 경우 HBV DNA 정량값의 기하평균은 6.63 log copies/mL이었다(Table 1).

2. 환자에게 사용된 항바이러스제의 종류

치료제는 처음 라미부딘을 복용한 대상이 66명(66%), 아데포비어를 복용한 대상이 3명(3%), 엔테카비어를 복용한 대상이 19명(19%), 클레부딘을 복용한 대상이 7명(7%), 라미부딘과 아데포비어를 병합하여 사용하기 시작한 대상이 5명(5%)로 절반 이상의 대상이 라미부딘을 처음 복용하기 시작하였다. 개시점에서 3개월까지 라미부딘과 아데포비어를 병합하여 사용 후 아데포비어로 복용하는 대상도 증가하고 라미부딘이 감소하는 것으로 보이며 이후에는 변화가 없다. 3개월에서 12개월까지는 거의 변화가 없는 것으로 보

Table 1. Patient characteristics before treatment.

Characteristics	
Gender	
Male	79
Female	21
Age (Mean ± SD)	37.4 ± 10.6
HBeAg/Ab status	
Ag + / Ab +	2
Ag + / Ab -	67
Ag - / Ab +	21
Ag - / Ab -	3
Not tested	7
AST level (range)	
Abnormal (>=40 IU/L)	80
Normal (<40 IU/L)	19
Not tested	1
ALT level (range)	
Abnormal (>=40 IU/L)	81
Normal (<40 IU/L)	18
Not tested	1
HBV DNA amounts	
Above detection limits	82
Below detection limits	15

인다(Table 2).

3. 기간에 따른 약제와 검사표지자와의 관계

최초의 결과를 보고 진단받은 약제와 그 약제를 사용한 3개월 때의 검사결과와의 관계를 나타낸 것이다(Table 3). 라미부딘을 처방받은 환자는 100명 중 66명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 12명 중 6명(50.0%)이 라미부딘을 처방받았고, ALT 40 IU/L 이상인 사람 39명 중 23명(59.0%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 65명 중 41명(63.1%)이 라미부딘을 처방받았다. 이는 통계적으로 유의한 상관성이 없다. 아데포비어를 처방받은 환자는 100명 중 3명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 12명 중 1명(8.3%)이 아데포비어를 처방받았다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 엔테카비어를 처방받은 환자는 100명 중 19명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 12명 중 3명(25.0%)이 엔테카비어를 처방받았고, ALT 40 IU/L

Table 2. The distribution of antiviral drugs treated in patients

	First	3 months	6 months	12 months
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Lamivudine	66 (66.0)	63 (63)	63 (63.0)	62 (62.0)
Adefovir	3 (3.0)	6 (6.0)	7 (7.0)	7 (7.0)
Entecavir	19 (19.0)	18 (18.0)	18 (18.0)	18 (18.0)
Clevudine	7 (7.0)	7 (7.0)	7 (7.0)	8 (8.0)
Lamivudine +Adefovir	5 (5.0)	6 (6.0)	5 (5.0)	5 (5.0)

*First : Before treatment

이상인 사람 39명 중 9명(23.1%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 65명 중 14명(21.5%)이 엔테카비어를 처방받았다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 클레부딘을 처방받은 환자는 100명 중 7명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 12명 중 1명(8.3%)이 클레부딘을 처방받았고, ALT 40 IU/L 이상인 사람 39명 중 5명(12.8%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 65명중 6명(9.2%)이 클레부딘을 처방받았다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 라미부딘과 아데포비어를 병합 사용한 예도 통계적으로 유의한 차이가 없다. 3개월 후 사용한 약제와 6개월 때의 결과를 나타낸 표이다(Table 4). 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다. 6개월 후 사용한 약제와 12개월 때의 결과를 나타낸 표이다 (Table 5). 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다.

4. HBe 항원 혈청 전환과 약제와의 상관관계

치료 전 HBe 항원 양성이었다던 환자는 치료 중 일부에서 음성으로 전환되었는데, 이에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 성별, 치료제의 차이는 HBe 항원 음성전환과 유의한 상관성을 보이지 않았다. 처음 진단 후, 라미부딘 복용한 41명 중 7명(17.0%)이 3개월 후, HBe 항원이 음성으로 혈청 전환되었다. 3개월일 때 라미부딘 복용한 41명 중 11명(26.8%)이 6개월 후, HBe 항원이 음성으로 혈청 전환되었다. 6개월일 때 라미부딘 복용한 39명 중 12명(30.8%)이 12

Table 3. Relation of antiviral drugs with diagnostic markers 3 months after treatment.

Factors	No. of drug (%)				
	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Clevudine	Lamivudine+Adefovir
Gender					
Male	15/21(71.4)	1/21 (4.8)	3/21 (14.3)	2/21 (9.5)	0/21 (0)
Female	51/79 (64.6)	2/79 (2.5)	16/79 (20.3)	5/79 (6.3)	5/79 (6.3)
HBe Ag change					
P → P	34/51 (66.7)	2/51(3.9)	9/51 (17.6)	4/51 (7.8)	2/51 (3.9)
P → N	6/12 (50.0)	1/12(8.3)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)	1/12 (8.3)
N → N	10/17 (58.8)	0/17 (0)	5/17 (29.4)	1/17 (5.9)	1/17 (5.9)
N → P	2/2 (100)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
P → E	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
ALT treatment					
<40 IU/L	40/58 (69.0)	3/58 (5.2)	10/58(17.2)	2/58 (3.4)	3/58 (5.2)
≥40 IU/L	23/39 (59.0)	0/39 (0)	9/39 (23.1)	5/39 (12.8)	2/39 (5.1)
HBV DNA change					
Decreased HBV DNA (< 1 log)	9/14 (64.3)	1/14 (7.1)	3/14 (21.4)	0/14 (0)	1/14 (7.1)
Decreased HBV DNA (> 1 log)	41/64 (64.1)	0/64 (0)	14/64 (21.9)	5/64 (7.8)	4/64 (6.3)

P, positive; N, negative; E, equivocal

Table 4. Relation of antiviral drugs with diagnostic markers 6 months after treatment.

Factors	No. of drug (%)				
	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Clevudine	Lamivudine+Adefovir
Gender					
Male	15/21 (71.4)	1/21 (4.8)	3/21 (14.3)	2/21 (9.5)	0/21 (0)
Female	51/79 (64.6)	2/79 (2.5)	16/79 (20.3)	5/79 (6.3)	5/79 (6.3)
HBe Ag change					
P → P	30/48 (62.5)	3/48 (6.3)	9/48 (18.8)	3/48 (6.3)	3/48 (6.3)
P → N	10/18 (55.6)	3/18 (16.7)	3/18 (16.7)	2/18 (11.1)	0/18 (0)
N → N	10/18 (55.6)	0/18 (0)	4/18 (22.2)	2/18 (11.1)	2/18 (11.1)
N → P	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
P → E	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
ALT treatment					
<40 IU/L	54/78 (69.2)	4/78 (5.1)	10/78 (12.8)	5/78 (6.4)	5/78 (6.4)
≥40 IU/L	9/22 (40.9)	2/22 (9.1)	8/22 (36.4)	2/22 (9.1)	1/22 (4.5)
HBV DNA change					
Decreased HBV DNA (< 1 log)	5/9 (55.6)	0/9 (0)	3/9 (33.3)	0/9 (0)	1/9 (11.1)
Decreased HBV DNA (> 1 log)	41/68 (60.3)	4/68 (5.9)	12/68 (17.6)	6/68 (8.8)	5/68 (7.4)

Table 5. Relation of antiviral drugs with diagnostic markers 12 months after treatment.

Factors	No. of drug (%)				
	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Clevudine	Lamivudine+Adefovir
Gender					
Male	15/21 (71.4)	1/21 (4.8)	3/21 (14.3)	2/21 (9.5)	0/21 (0)
Female	51/79 (64.6)	2/79 (2.5)	16/79 (20.3)	5/79 (6.3)	5/79 (6.3)
HBe Ag change					
P → P	27/45 (60.0)	3/45 (6.7)	10/45 (22.2)	3/45 (6.7)	2/45 (4.4)
P → N	12/19 (63.2)	3/19 (15.8)	2/19 (10.5)	2/19 (10.5)	0/19 (0)
N → N	12/20 (60.0)	0/20 (0)	4/20 (20.0)	2/20 (10.0)	2/20 (10.0)
N → P	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
ALT treatment					
<40 IU/L	49/77 (63.6)	5/77 (6.5)	13/77 (16.9)	6/77 (7.8)	4/77 (5.2)
≥40 IU/L	13/22 (59.1)	2/22 (9.1)	5/22 (22.7)	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)
HBV DNA change					
Decreased HBV DNA (< 1 log)	12/14 (85.7)	0/14 (0)	1/14 (7.1)	0/14 (0)	1/14 (7.1)
Decreased HBV DNA (> 1 log)	36/66 (54.5)	5/66 (7.6)	15/66 (22.7)	6/66 (9.1)	4/66 (6.1)

개월 후, HBe 항원이 음성으로 혈청 전환되었다(Table 6).

5. AST, ALT 결과와 약제와의 상관관계

치료 전 및 치료 후 높은 AST, ALT에 미치는 요인에 대해 알아보았다. 성별, 치료제에 따른 차이와 AST, ALT 결과 사이에 통계적으로 유의한 상관성은 관찰되지 않았다. 처

음 진단 후, 라미부딘 복용한 63명 중 15명(23.8%)이 3개월 후, AST가 정상보다 높은 수치를 나타냈고 3개월일 때 라미부딘 복용한 63명 중 6명(9.5%)이 6개월 후, 정상보다 높은 수치를 나타냈고 6개월일 때 라미부딘 복용한 62명 중 10명(16.1%)이 12개월 후, 정상보다 높은 수치를 나타냈다. 6개월일 때 AST 정상화율이 증가하다가 12개월 후, 다소 감소

Table 6. Relation of antiviral drugs with HBe Ag seroconversion in HBe Ag-positive patients before treatment, (N=69)

Factors	No. of seroconversion (%)		
	3 months	6 months	12 months
HBe Ag seroconversion	13/64 (20.3)	19/67 (28.4)	19/64 (29.7)
Gender			
Male	11/51 (21.6)	13/53 (24.5)	13/52 (25.0)
Female	2/13 (15.4)	6/14 (42.8)	6/12 (50.0)
Drugs			
Lamivudine	7/41 (17.0)	11/41 (26.8)	12/39 (30.8)
Adefovir	1/3 (33.3)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)
Entecavir	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)
Clevudine	1/5 (20.0)	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)
Lamivudine+Adefovir	1/3 (33.3)	0/3 (0)	0/2 (0)

Table 7. Relation of abnormal AST and ALT with antiviral drugs.

Factors	No. of patients abnormal AST/No. of patients (%)				No. of patients abnormal ALT/No. of patients (%)			
	First	3 months	6 months	12 months	First	3 months	6 months	12 months
Abnormal AST	80/99 (80.8)	26/97 (26.8)	13/100(13.0)	14/99 (14.1)	81/99 (81.8)	39/97 (40.2)	22/100(22.0)	22/99 (22.2)
Gender								
Male	63/78 (80.8)	21/76 (27.6)	12/79 (15.2)	11/78 (14.1)	63/78 (80.8)	33/76 (43.4)	20/79 (25.3)	18/78 (23.1)
Female	17/21 (81.0)	5/21 (23.8)	1/21 (4.8)	3/21 (14.1)	18/21 (85.7)	6/21 (28.6)	2/21 (9.5)	4/21 (19.0)
Drugs								
Lamivudine		15/63 (23.8)	6/63 (9.5)	10/62 (16.1)		23/63 (36.5)	9/63 (14.3)	13/62 (21.0)
Adefovir		0/3 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)		0/3 (0.0)	2/6 (33.3)	2/7 (28.6)
Entecavir		4/19 (21.1)	3/18 (16.7)	1/18 (5.6)		9/19 (47.4)	8/18 (44.4)	5/18 (27.8)
Clevudine		5/7 (71.4)	2/7 (28.6)	2/7 (28.6)		5/7 (71.4)	2/7 (28.6)	1/7 (14.3)
Lamivudine +Adefovir		2/5 (40.0)	1/6 (16.7)	0/5 (0)		2/5 (40.0)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)

하는 양상을 나타내고 있다. 처음 진단 후, 라미부딘 복용한 63명 중 23명(36.5%)이 3개월 후, ALT가 정상보다 높은 수치를 나타냈고 3개월일 때 라미부딘 복용한 63명 중 9명(14.3%)이 6개월 후, 정상보다 높은 수치를 나타냈고 6개월일 때 라미부딘 복용한 62명 중 13명(21.0%)이 12개월 후, 정상보다 높은 수치를 나타냈다. 6개월일 때 ALT 정상화율이 증가하다가 12개월 후, 다소 감소하는 양상을 나타내고 있다(Table 7).

6. HBV DNA 감소 변화와 약제와의 상관관계

HBV DNA가 1 log 이상 감소하는 경우 치료에 반응하는 것으로 판정하였다. 성별, 치료 전 HBe 항원 양성 여부는 HBV DNA의 감소와 상관성을 보이지 않았다. 그러나, 치료 전 ALT가 높았던 환자군에서 HBV DNA 감소하는 비율이 3개월 때 71명 중 61명(85.9%)($P=0.006$), 6개월 때 70명 중 64명(91.4%)($P=0.007$), 12개월 때 73명 중 63명(86.3%)($P=0.003$)으로 유의하게 높게 관찰되었다. 또한, 치료 12개월 후 HBV DNA 감소가 관찰되는 비율이 라미부딘 복용자에서 다른 약제에 비해 적게 관찰되었다. 처음 진단 후, 라미부딘 복용한 50명 중 41명(82.0%)이 3개월 후, HBV DNA가 1 log 이상 감소되었다. 3개월일 때, 라미부딘 복용한 46명 중 41명(89.1%)이 6개월 후, HBV DNA가 1 log 이

상 감소되었다. 6개월일 때, 라미부딘 복용한 48명 중 36명(75.0%)이 12개월 후, HBV DNA가 1 log 이상 감소되었다($P=0.04$)(Table 8).

고 찰

만성 B형 간염 치료제 중 대표적인 항바이러스제인 라미부딘은 1년간 치료할 때 유전자형 내성 발현율은 14~32%, 5년간 치료할 때 60~70% 이상으로 알려져 있다(Lok 등, 2003; Allen 등, 1998). 가장 흔한 변이는 rtM204V/I로 HBV 중합효소의 YMDD motif의 methionine이 valine 또는 isoleucine으로 바뀌는 변이이다. 치료기간이 길고, 치료 전 혈청 HBV DNA가 높을수록 내성 발현율이 높다고 알려져 있다(Yuen 등, 2001). 라미부딘 투여 중 바이러스 돌파현상이 발생하면 YMDD변이 유무를 확인 후, 라미부딘 투여를 중단하고 아데포비어 10 mg으로 대체하거나, 아데포비어의 약제 효과가 더딘 점을 고려하여 라미부딘과 아데포비어 10 mg을 병합하여 투여할 수 있다. 다른 대체방안으로 라미부딘을 중단하고 엔테카비어 1 mg으로 대체할 수도 있다. 라미부딘 내성에 대한 치료로 아데포비어로 대체하는 방법과 라미부딘을 계속 투여하면서 아데포비어를 추가하

Table 8. Relation of antiviral drugs with decreased HBV DNA (>1 log) in the patients with high HBV DNA concentrations before treatment, (N=82)

Factors	No. of patients with decreased HBV DNA/No. of patients (%)		
	3 months	6 months	12 months
HBV DNA Response	64/78 (82.1)	68/77 (88.3)	66/80 (82.5)
Gender			
Male	48/61 (78.7)	52/61 (85.2)	52/63 (82.5)
Female	16/17 (94.1)	16/16 (100)	14/17 (82.4)
HBeAg before Treatment			
Negative	14/18 (77.8)	14/17 (82.4)	14/17 (82.4)
Positive	48/58 (82.8)	53/59 (89.8)	51/61 (83.6)
ALT before treatment			
<40 IU/L	3/7 (42.9)	4/7 (57.1)	3/7 (42.9)
≥ 40 IU/L	61/71 (85.9)*	64/70 (91.4)*	63/73 (86.3)*
Drugs			
Lamivudine	41/50 (82.0)	41/46 (89.1)	36/48 (75.0)*
Adefovir	0/1 (0)	4/4 (100)	5/5 (100)
Entecavir	14/17 (82.4)	12/15 (80.0)	15/16 (93.8)
Clevudine	5/5 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Lamivudine+Adefovir	4/5 (80.0)	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)

*P<0.05

여 병용하는 방법을 비교 관찰하였을 때 아데포비어를 추가하는 방법이 아데포비어 내성 발현을 유의하게 줄일 수 있었다(Lampertico 등, 2007; Rapti 등, 2007). 본 연구에서는 최초 결과를 보고 진단받은 약제와 그 약제를 사용한 3개월 때의 검사결과를 보면 전체 약제 중 라미부딘을 처방받은 환자는 100명 중 66명으로 반 이상을 차지한다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 예는 12명 중 6명(50.0%), ALT 40이상인 사람이 정상화 된 예는 39명 중 23명(59.0%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 예는 65명 중 41명(63.1%)이었다. 이는 통계적으로 유의한 상관성이 없다. 6개월, 12개월 때의 결과에서도 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다.

아데포비어는 뉴클레오타이드 유사체로서 음식물 섭취, 다른 약물에 영향을 받지 않는다. 아데포비어는 야생형 및

라미부딘 내성 바이러스의 증식을 억제할 수 있고 HBe 항원 양성 환자에서 1년간 투여했을 시 HBV DNA 농도는 평균 3.5 log copies/mL 감소하지만 HBe 항원의 혈청 전환율은 약 12%로 높지 않다(Hadziyannis 등, 2006). 본 연구에서는 아데포비어를 처방받은 환자는 100명 중 3명에 불과했다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 예는 12명 중 1명(8.3%)이었다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 6개월, 12개월 때의 결과에서도 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다.

엔테카비어는 HBV DNA 중합효소의 시동(priming), 역전사 과정, DNA의 합성과정에 작용하여 DNA 복제를 억제한다(Seifer 등, 1998). 약물의 흡수가 음식물에 의하여 영향을 받으므로 1일 1회 공복 시 식사 2시간 후 또는 2시간 전 경구로 투여한다. 초치료 환자는 1일 0.5 mg을 사용하고

라미부딘 내성 환자는 1일 1.0 mg을 사용한다(Chang 등, 2006; Lai 등, 2006). 본 연구에서는 엔테카비어를 처방받은 환자는 100명 중 19명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 예는 12명 중 3명(25.0%), ALT 40이상인 사람이 정상화 된 예는 39명 중 9명(23.1%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 예는 65명 중 14명(21.5%)이었다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 6개월, 12개월 때의 결과에서도 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다.

클레부딘은 국내에서 개발된 B형 간염 치료제로 강력한 HBV 억제효과를 나타낸다. 클레부딘 30 mg을 HBe 항원 양성 환자에서 24주간 투여하였을 때 HBV DNA 음성률이 59%, ALT 정상화율은 68%, HBe 항원 혈청전환율은 7.6%였다(유 등, 2007). 클레부딘은 투약 종료 후 바이러스 억제 효과가 장기간 지속된다(Chin 등, 2007). 본 연구에서 클레부딘을 처방받은 환자는 100명 중 7명이다. 이 중 HBe 항원 양성에서 음성으로 바뀐 예는 12명 중 1명(8.3%), ALT 40 이상인 사람이 정상화된 예는 39명 중 5명(12.8%), HBV DNA가 1 log 이상 감소한 예는 65명 중 6명(9.2%)이었다. 이는 통계적으로 유의한 차이가 없다. 6개월, 12개월 때의 결과에서도 각각의 치료제가 HBe 항원 음성전환과 ALT 치료, HBV DNA 치료에 유의한 상관성을 보이지 않았다.

항바이러스제 치료 후 검사 결과의 변화를 살펴보면 HBe 항원/항체 검사결과가 치료 전 HBe 항원 양성은 치료 전과 12개월에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.028$). 간전이 효소 중 AST, ALT 검사 결과는 치료 3개월 후 39명(40.2%), 6개월 후 22명(22.0%), 12개월 후 22명(22.2%)으로 처음 복용 후 6개월까지 감소하다가 이후 유지하는 경향을 보였다. ALT는 치료 개시월과 3개월, 6개월까지는 유의하게 감소하였고, 12개월 이후는 유의하게 감소하지 않았다. HBV DNA 정량결과는 치료 전보다 1 log 이상 감소를 보인 경우는 3개월 후가 65명(70.7%), 6개월 후 71명(77.2%)으로 증가하다가 12개월 후 69명(73.4%)로 다소 감소하는 경향을 보였다. 이러한 혈청검사를 토대로 치료 12개월로 갈수록 내성의 출현을 짐작할 수 있다.

본 연구에서는 만성 B형 간염 진단만을 받은 환자 100명을 대상으로 조사하였기 때문에 이것을 토대로 약제 사용

분포도를 나타내기에는 어려움이 있고 라미부딘을 처방받은 환자가 반 이상을 차지하기 때문에 약제별 치료효과를 나타낼 정확한 통계가 성립될 수는 없다. 그리고 치료 대상의 약제 사용 추적 기간이 12개월로 짧았다. 12개월 이상이 되면 검사간격이 불규칙한 경우가 많았고, 간질환과 관련없는 다른 약제를 병행해서 사용하는 변수들이 많았으므로 항바이러스제 치료에 실패하여 재발한 경우를 나타내기에는 어려움이 있었다. 최초 진단 시기는 발병시기와 반드시 일치하지는 않는다. 병이 언제 발병하여 진행되었는지, 타병원에서 약제치료 후 내성으로 인한 치료실패로 인해 E 대학병원에 내원했는지 등 환자의 정확한 과거력을 알 수는 없어 최초 진단 시기를 발병 시기로 정하였다. HBV DNA 정량값은 2004년부터 2009년까지 HBV DNA Probe, HBV DNA PCR 중합화, HBV DNA real time PCR로 검사 방법, 장비, 시약 등에 변화가 있었다. 그 때 당시의 임상적 의의로 인해 검출 하한치가 각각 다르므로 정량적으로 통일하기엔 어려움이 있었다. 따라서, 최초의 검사결과에서 검출 하한치 미만의 값이 나온 15명은 HBV DNA 통계에서 제외시켰다.

본 연구에서와 같이 치료 약제와 검사표지자간의 변화되는 추이와 결과를 보면 그에 따른 약제 처방 및 변경, 추가, 약제내성 여부 등을 추측할 수 있고 치료 결과에 영향을 미치는 지표가 무엇인지 알 수 있다. 추가 질병이 발생하거나 발전한 경우도 포함시키고 약제마다 내성 발생기간이 다르므로 좀 더 오랜 기간 동안 연구 조사할 필요가 있다.

참고문헌

1. ACT-HBV Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert. *Liver Int.* 2006, 26(Suppl2):S47-S58.
2. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, Brown N, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Hepatology.* 1998, 27:1670-1677.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chin CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981, 2:1129-1133.

4. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, *et al.* A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006, 354:1001-1010.
5. Chin R, Shaw T, Torresi J, Sozzi V, Trautwein C, Bock T, Manns M, *et al.* In vitro susceptibilities of wild-type or drug resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diamino purine dioxolane and 2'fluoro - 5 - methyl - beta - L - arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, 45: 2495 - 2501.
6. Chon Cy, Ahn SH, Han KH, Moon YM, Hong SP, Paik YH, Moon BY. Long-term Efficacy and Durability of Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2001, 7:423-431.
7. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, *et al.* Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology.* 2003, 124:105-117.
8. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005, 352:2673-2681.
9. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBe Ag-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology.* 2006, 131:1743-1751.
10. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006, 4:936-962.
11. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, *et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006, 354:1011-1020.
12. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBe Ag negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2007, 46(Suppl 1):S191.
13. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004, 351:1521-1531.
14. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBe Ag positive chronic hepatitis reduces cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007, 46:45-52.
15. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003, 125:1714-1722.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007, 45:507-539.
17. Perrillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. *Semin Liver Dis.* 1989, 9:240-248.
18. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding - on versus switching - to adefovir therapy in lamivudine - resistant HBe Ag negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007, 45:307-313.
19. Seifer M, Hamatake RK, Colonno RJ, Strandring DN. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998, 42:3200-3208.
20. Wong DK, Yuen MF, Yuan H, Sum SS, Hui CK, Lai CL. Quantitation of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2004, 40:727-737.
21. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology.* 2001, 34:785-791.
22. 강성호, 박영민, 최종영, 신제현, 박태욱, 배시현, 변병훈, 등. 만성 B형 간염과 간경변 환자에서 Lamivudine 저항성 B형 간염 바이러스의 출현양상 및 YMDD motif 돌연변이 검출. 대한간학회지. 2001, 7(1):15-33.
23. 박능화, 주광로, 김도하. B형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환에서 라미부딘의 치료효과. 대한간학회지. 2001, 7(1):77-89.
24. 서동진, 정영화, 이영상, 이민호, 한광협. 만성 B형 간염 환자에서 lamivudine 12주 치료의 효과와 안전성. 대한간학회지. 1999, 5(2):89-96.
25. 서현주, 박문경, 이항이, 곽금연, 고광철, 백승운, 유병철, 이준혁. 라미부딘과 아데포비어에 순차 내성을 보인 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘/아데포비어 병합요법의 항바이러스 효과. 대한소화기학회지. 2009, 53(5):305-310.
26. 신정우, 박능화. 만성 간질환 치료의 최신 지견; 만성 B형 간염 치료. 대한내과학회지. 2009, 77(3):265-274.
27. 이관식, 김동준, Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. 대한간학회지. 2007, 13(4):447-488.
28. 이현주. 진행성, 난치성 만성 B형 간염 바이러스 간질환 환자에 대한 lamivudine 투여효과. 대한간학회지. 2000, 6(1):73-81.