

만성 바이러스성 B형 간염 환자에서 HBeAg이 혈청전환된 1례

최은솔, 김하연, 배정환, 장은경, 김영철, 이장훈
경희대학교 대학원 임상한의학과

A Case Report of HBeAg Seroconversion in Chronic Viral Hepatitis B

Eun-sol Choi, Ha-yeon Kim, Jung-han Bae, Eun-gyeong Jang, Young-chul Kim, Jang-hoon Lee
Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this case study is to report the efficacy and safety of treatment with Korean medicine of a patient with HBeAg-positive chronic viral hepatitis B.

Methods: The patient took Korean medicine (mainly *Injinchunggan-tang-gamibang*) from July 20th, 2010, to March 14th, 2016, without any antiviral or interferon therapy. Changes to laboratory records, abdomen ultrasonography, and clinical symptoms were reviewed.

Results: The laboratory records showed that AST, ALT, and HBV DNA had decreased to normal ranges, and HBeAg showed seroconversion. Clinical symptoms also improved after taking Korean medicine.

Conclusion: The results suggest that treatment with Korean medicine and without antiviral or interferon therapy could be effective for HBeAg-positive chronic hepatitis B.

Key words: chronic viral hepatitis B, hepatitis B virus (HBV), HBeAg-positive, HBeAg seroconversion, *Injinchunggan-tang-gamibang*, Korean medicine

1. 서 론

B형간염은 우리나라에서 급·만성 간염, 간경변증 및 간세포암종 발병의 주요 원인으로 인식되고 있으며^{1,2}, 현재 제 2군 법정 전염병으로 분류되어 국가 예방접종 사업의 대상이 되고 있다. 1980-1990년대부터 시작된 국내 예방접종 사업 이후 Hepatitis B Virus(HBV) 감염률이 점차 감소하고 있는 추세이나³⁻⁵, 우리나라 만성 간염 및 간경변증 환자의

약 70%⁶, 간세포암종 환자의 약 65-75%에서 HBsAg이 검출되는 점을 고려할 때^{7,8}, 아직도 만성 B형간염은 우리나라 국민 건강에 있어 큰 영향을 미치고 있다고 할 수 있다.

특히, 우리나라 만성 B형간염 환자는 대부분 유전자형이 C2형으로⁹ 다른 유전자형에 의한 간염보다 HBeAg 혈청전환(seroconversion)이 늦고, 간경변증 및 간세포암종으로의 진행이 빠르며, 인터페론 알파 치료효과가 낮고, 항바이러스제 치료 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있다^{10,11}. 또한, 만성 B형 간염에서 자연적으로 HBeAg이 혈청전환되는 경우가 있지만, C2 유전자형의 경우 다른 유전자형에 비해 젊은 나이에 혈청전환을 기대하기 힘들

· 투고일: 2016.03.30, 심사일: 2016.06.30, 게재확정일: 2016.07.05
· 교신저자: 이장훈 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방1내과
TEL: 02-958-9115 FAX: 02-958-9258
E-mail: komclive@khmc.or.kr

며, 혈청전환 이후에도 HBeAg의 재양전과 음전이 빈번하게 발생하는 것으로 알려져 있다¹².

만성 B형 간염에 있어 초치료 약제로 권장되는 항바이러스제로는 엔테카비어(entecavir)와 테노포비어(tenofovir)가 있는데, 라미부딘(lamivudine)을 포함한 다른 항바이러스제에 비해 항바이러스 효과가 높고 약제내성 발현율이 낮은 것으로 알려져 있으나¹³, 엔테카비어 복용 시 드물지만 일부에서 AST, ALT 상승, 두통, 피로¹⁴ 등의 부작용이, 테노포비어 복용 시 드물게 젖산혈증, 지방 재분포 증후군, 지방간¹⁵, 저요산혈증, 저인산혈증¹⁶ 등의 부작용이 나타날 수 있으며, HBeAg 혈청전환율이나 HBsAg 혈청소실률 및 혈청전환율에 있어서는 엔테카비어와 라미부딘 간에 차이가 없었다고 보고된 바 있다¹⁷. 이러한 이유로 만성 B형 간염 환자에서 항바이러스제 치료를 원하지 않는 경우가 있으므로, 안전하고 효과적인 한의학적 치료방법이 필요하다.

茵陳清肝湯(*Injinchunggan-tang*)은 만성 간질환에 다용되는 처방으로¹⁸,茵陳清肝湯 및 구성약재인茵陳 분획물이 실험적, 임상적으로 간기능 개선, 간보호, 간손상 회복, 간세포 재생에 유의한 효과가 있고^{19,20}, 간세포활성을 높이고 apoptosis를 조절하며²¹⁻²³, 간섬유화의 억제작용¹⁹이 있음이 보고된 바 있어 만성 B형 간염에 투여 가능한 처방이다.

이에 저자는 28세에 HBeAg 양성/ HBeAb 음성으로 확인된 만성 활동성 B형간염 여자 환자를 대상으로 항바이러스제 또는 인터페론 치료 없이 5년 8개월 동안 茵陳清肝湯 加味方(*Injinchunggan-tang-gamibang*)을 위주로 한 한약 치료 결과 AST, ALT 및 HBV DNA 수치가 정상범위로 감소하고 HBeAg의 혈청전환이 확인된 사례가 있기에 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 환자 성명 : 정○진

2. 성별/연령 : F/28
3. 내원기간 : 2010년 07월 20일 ~2016년 03월 14일
4. 주소증
 - 1) 疲勞
 - 2) 惡心, 消化不良
 - 3) 眩暈 或 心悸
5. 발병일 : 미상
6. 과거력 : HBV 수직감염으로 추정
7. 가족력 : 어머니, 남동생-HBV 양성
8. 망문문질 : 消化不良, 腹部膨滿感
9. 현병력

163 cm, 48 kg 28세 여자 환자로, HBV 수직감염으로 추정되며 별무치료하다 2010년 5월경부터 易疲勞, 消化不良, 眩暈 증상 발생하여 2010년 06월 29일 ○○주민의원에서 간기능 검사 결과 AST, ALT 상승 및 HBeAg 양성/HBeAb 음성 확인된 후 ○○○병원에서 엔테카비어(entecavir, 상품명 바라크루드) 처방받았으나 본인이 항바이러스제 치료를 원하지 않아 복용 중단하였다.
10. 진단명 : 만성 바이러스성 B형 간염

III. 방법 및 경과

1. 대상 및 기간

HBV 수직감염자로 추정되며 2010년 5월경부터 易疲勞, 惡心, 消化不良, 眩暈 증상 발생하여 혈액 검사결과 AST, ALT 상승 및 HBeAg 양성/HBeAb 음성 확인된 후 ○○○병원에서 엔테카비어(entecavir, 상품명 바라크루드) 처방받았으나 본인이 항바이러스제 치료 원하지 않아 복용 중단하고, 한방 치료 원하여 2010년 07월 20일 경희대학교 한방병원 한방 1내과에 처음 내원한 28세 여자 환자를 대상으로 2010년 07월 20일 ~2016년 03월 14일 34세가 된 현재까지 약 5년 8개월간 항바이러스제 또는 인터페론 치료 없이 한약 치료를 하였으며, 치료 기간 중 2012년 3월, 2015년 5월 두 번의 출산 및 2012년 10월에 임신중절을 겪었고, 임신 기간 중에

는 한약 투약을 하지 않았다.

2. 한약 치료(Table 1)

- 1) 2010년 07월 20일~2010년 12월 08일 :茵陳蒿湯加砂仁 6 g 1日 1貼 3分服
- 2) 2012년 10월 19일~2012년 11월 19일 :茵陳蒿湯去地榆 15 g 加地榆(炭) 15 g 荊芥(炭) 8 g 側柏葉(炭) 8 g 砂仁 6 g 1日 1貼 3分服
- 3) 2014년 07월 01일~2014년 10월 22일 :茵陳蒿湯加砂仁 6 g 1日 1貼 3分服
- 4) 2015년 06월 29일~2015년 08월 13일 :補虛湯(白朮 6 g 當歸 4 g 川芎 4 g 黃芪 4 g 陳皮 4 g 白茯苓 4 g 甘草 3 g 生薑 6 g) 加山藥(炒) 4 g 杜沖(鹽水炒) 4 g 山查 4 g 砂仁 3 g 1日 2貼 3分服

Table 1. Herb Composition of *Injinchunggan-tang*

Herb	Scientific name	Amounts (g)
茵陳蒿	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	50
地榆	<i>Sanguisorbae Radix</i>	15
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	12
白茯苓	<i>Hoelen</i>	12
豬苓	<i>Drabae Semen</i>	12
蘿藦子	<i>Rubi Fructus</i>	12
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	8
覆盆子	<i>Raphani Semen</i>	8
青皮	<i>Citrii Unshiu Immaturi Pericarpium</i>	6
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	6
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	12

3. 치료 경과 및 검사 결과

1) 혈액 검사 결과 변화(Table 2, Fig. 1)

Table 2. Change of Laboratory Records

	Normal range	2010. 06.29	2010. 08.10	2010. 10.04	2012. 10.17	2014. 06.25	2014. 10.01	2014. 10.15	2014. 12.13	2016. 03.08
T-bil.	0.2~1.1 mg/dL	1.28	0.80		0.50	0.90	0.80		0.39	0.38
D-bil.	0~0.5 mg/dL		0.26							
ALP	50~128 U/L		73		80	68	58		62	102
Albumin	3.1~5.2 g/dL	3.83	4.0		4.0	4.3	4.1	4.2	3.6	3.9
AST	~40 U/L	125	79	24	57	29	24	24	22	27
ALT	~40 U/L	162	128	17	80	21	17	19	13	19
GGT	~50 U/L		39		26	11	12		8	8
WBC	4.0~10.0×10 ³ /μl	6.61	6.49		5.77	7.62	5.62	7.3	12.31	7.12
RBC	4.0~5.4×10 ⁶ /μl	4.62	4.36		4.61	4.71	4.47	4.35	4.16	4.16
Hb	12~16 g/dL	14.4	13.4		14.3	14.4	13.7	13.0	12.8	12.7
Platelet	150~350×10 ³ /μl	247	234		224	217	214	236	237	232
PT INR	0.9~1.2		1.02		1.02	1.11	1.07		0.95	1.05
AFP	~4.0 ng/ml	6.9	5.60		14.32				57.33	3.55
					임신 7주 중절				임신 15주	

*T-bil. : total bililubin, D-bil. : direct bililubin, Hb : hemoglobin

만성 바이러스성 B형 간염 환자에서 HBeAg이 혈청전환된 1례

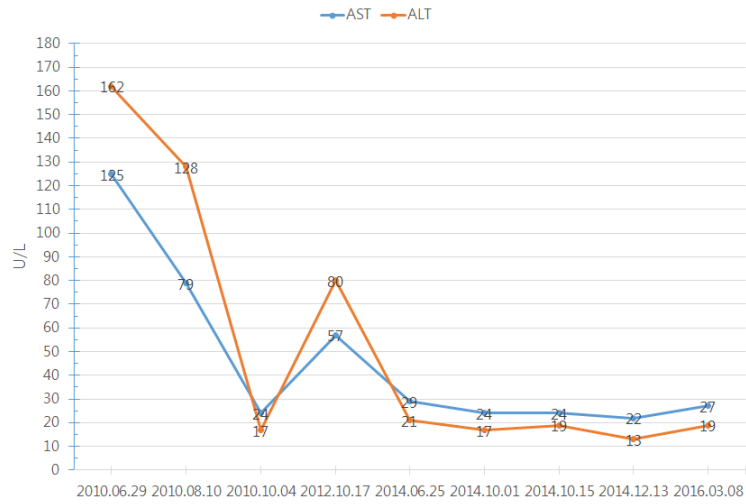


Fig. 1. Change of AST and ALT.

2) HBV 항원, 항체 및 DNA 검사결과 변화
(Table 3, Fig. 2)

Table 3. Change of Hepatitis B Viral Markers

	2010. 06.29	2010. 08.10	2010. 10.04	2012. 10.17	2014. 06.25	2014. 10.01	2014. 10.15	2014. 12.13	2016. 03.08
HBsAg	P	P (2298)	P (4909)				P (>1000)		
HBsAb	N	N (2.00)					N (<3.10)		
HBeAg	P (708.79)	P (125.2)	P (72.25)	P (333.0)					N (0.106)
HBeAb	N (3.25)	N (1.04)		N (2.43)					P (0.004)
HBV viral titer DNA IU/ml				77,200,000	38,400	13,800		1,910	1,150
Real-time PCR copies/ml >100,000,000				449,304,000	223,488	80,316		11,116	6,693

*P : positive, N : negative

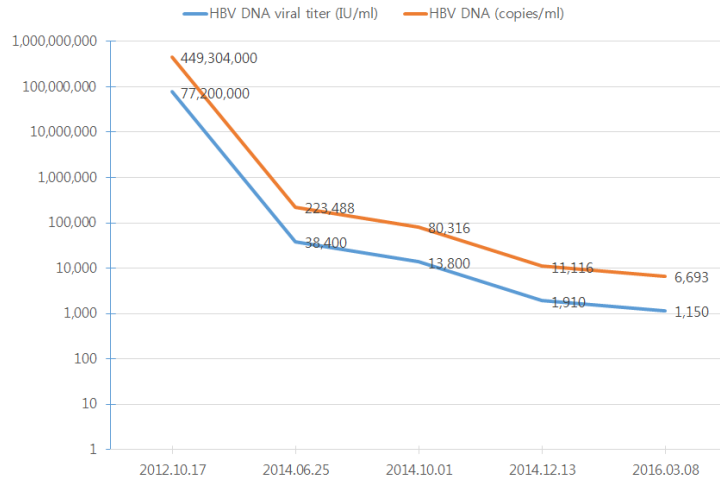


Fig. 2. Change of HBV DNA real-time PCR.

3) 복부 초음파 검사 결과 변화(Fig. 3-5)



Fig. 3. 2012.10.17. abdomen sono.

R/O hepatocellular disease such as chronic hepatitis



Fig. 4. 2014.06.27. abdomen sono.

Suspected of chronic liver disease



Fig. 5. 2016.03.11. abdomen sono.

Suspicious of chronic liver disease

4) 임상증상의 변화

(1) 疲勞

茵陳清肝湯 加味方을 복용하면서 피로감 감소하였으며 이후 업무상 과로로 인한 피로를 호소하였으나 전보다는 덜한 상태로 유지되고 있다고 표현하였다.

(2) 惡心, 消化不良

내원 당시 惡心, 消化不良 호소하였으며 茵陳清肝湯 加味方 20첩 복용 후 惡心증상 소실되고 식욕, 소화상태 호전되기 시작하여 이후 특별한 증상 호소하지 않았다.

(3) 眩暈 或 心悸

내원당시 眩暈,心悸증상 호소하였으며 한약 복용하면서 증상 호전되어 茵陳清肝湯 加味方 20첩 복용 후 眩暈 증상은 나타나지 않았고, 이후 간혹 멍치끝이 답답하면서心悸증상 있다고 표현하였다.

IV. 고 찰

우리나라에서 HBV 감염은 1980년대 초에 남자 8-9%, 여자 5-6%로 높은 감염률이 보고되었으며²⁵, 1983년 국내에서 처음 백신이 사용된 이후 1991년 신생아 예방접종, 1995년 국가 예방접종 사업이 진행되면서 점차 감소하는 경향을 보이고 있으나, 2012년도 복지부 조사에 의하면 아직도 전체 인구의 3.0% 정도(남자 3.4%, 여자 2.6%)가 감염되어 있다⁵. 주요 감염경로는 수직감염이며, 우리나라 만성 B형 간염 환자에서 간경변증은 5년 누적 발생률이 23%, 간세포암종은 5년 누적 발생률이 3%인 것으로 보고³되고 있어 치료 및 관리가 중요하다. 만성 B형 간염 환자에서 항바이러스 치료의 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하여, 간기능 손상, 간경변증, 혹은 간세포암종의 발생을 예방함으로써 간질환에 의한 사망률을 낮추고 생존율을 향상시키는 것이다^{26,27}.

본 증례의 환자는 HBV 수직감염으로 추정되는 자로, 2010년 5월경 항바이러스제인 엔테카비어(entecavir)를 처방받았으나 본인이 항바이러스제 치료를 원하지 않아 복용 중단하고, 한약 치료를 위하여 내원하였다. 엔테카비어(entecavir)는 라미부딘(lamivudine)에 비해 항바이러스 효과가 높고^{17,28} 테노포비어(tenofovir)를 제외한 다른 경구용 항바이러스제에 비해 약제내성 발현율이 낮은 것으로 알려져 있으며²⁹, 임상연구 결과 가장 흔한 부작용은 AST, ALT 상승(8%), 두통(6%), 피로(4%), 오심(2%), 현기증(2%) 등으로 대부분이 경하거나 중등도 정도로 나타났다고 보고된 바 있으나¹⁴, 이러한 부작용 또는 약제내성을 우려하여 항바이러스제 치료를 받기를 원하지 않는 경우가 있다.

처음 내원 이후 2010년 07월 20일~2016년 03월 14일 현재까지 약 5년 8개월간 항바이러스제 또는 인터페론 치료 없이 한약 치료를 받고 있으며, 茵陳清肝湯 加味方을 지속적으로 투여하였다. 치료 기간 중 2012년 3월, 2015년 5월 두 번의 출산 및 2012년 10월 임신중절을 겪었는데, 임신기간 중에는 한약을 복용하지 않았고, 2015년 5월 출산 후에는 산후조리를 목적으로 補虛湯 加味方을 복용하였으며, 치료 모니터링을 위하여 주기적으로 간기능 검사, HBV 항원, 항체검사, HBV DNA PCR 검사 및 복부 초음파검사를 시행하였다.

茵陳清肝湯은 加減胃苓湯과 茵陳五苓散을 합하여 白芍藥, 肉桂, 半夏 등을 뺀 처방으로(Table 1) 만성 간염 및 간경변증의 치료에 다용되는 처방이다. 임상적으로 HBeAg 음성 만성 B형 간염 환자³¹ 및 만성 B형 간염을 동반한 초기 간경변 환자³²에서 간기능 개선효과를 보였다고 보고된 바 있으며, 실험적으로 간기능 개선, 간보호, 간손상 회복, 간세포 재생 등에 유의한 효과가 있음이 알려져 있다^{19,20}. 본 증례의 환자는 茵陳清肝湯 加味方을 복용하면서 처음 내원당시 호소하던 疲勞, 惡心, 消化不良, 眩暈 등의 제반 증상이 호전되었으며 치료 기간 동안 업무상의 疲勞 외에 특별한 불편함 없이 한약을 복용하였다.

본 증례의 환자는 내원당시 HBeAg 양성으로 확인되었으며, HBeAg 양성 간염환자의 최종 치료 목표는 정상 ALT치, HBV DNA 불검출과 HBsAg 및 HBeAg의 혈청소실 혹은 전환이다¹³. 내원 1달 전 건강진단 검사결과 AST 125, ALT 162 U/L로 높은 수치를 보였으며, 20일 동안 茵陳清肝湯 加味方을 복용한 이후 AST 79, ALT 128 U/L로 감소하기 시작하여 45첩 복용 후 AST 24, ALT 17 U/L로 정상수치로 확인되었고, 이후 잠시 수치가 증가한 시기가 있었으나 2014년 6월부터는 지속적으로 정상범위로 유지되는 것을 확인하였다(Table 2, Fig. 1). 간질환의 중증도를 평가하는데 있어 중요한 Total bilirubin, ALP, Albumin, GGT, Platelet

count, PT INR 수치는 치료기간동안 정상범위에서 큰 변화 없이 안정적으로 유지되는 경향을 보였다(Table 2). 2012년 3월, 2015년 5월 두 번의 출산 및 2012년 10월 임신 7주째 중절을 겪었는데, 임신 중인 산모에서 알파태아단백(α -fetoprotein, AFP) 수치는 증가하므로³³ 임신 기간의 AFP 수치의 상승은 간암 표지자로서의 의미는 없으며, 이외의 기간에는 내원 전 6.9 ng/ml에서 2016년 3월 3.55 ng/ml으로 정상범위를 유지하며 감소하는 경향을 보였다(Table 2).

혈청 HBV DNA는 B형 간염 환자에서 바이러스 증식과 항바이러스 치료 효과를 나타내는 지표이며, 간경변증과 간세포암종으로의 진행과 강한 연관이 있는 것으로 보고되고 있다^{34,35}. 처음 내원 1달 전 건강진단에서 HBV DNA Real-time PCR 검사결과 HBV DNA >100,000,000 copies/ml로 활발한 증식력을 보였으며, 2012년 10월에는 HBV DNA 449,304,000 copies/ml, viral titer 77,200,000 IU/ml로 확인되었고, 2년 후인 2014년 6월에 HBV DNA 223,488 copies/ml, viral titer 38,400 IU/ml로 바이러스 증식력이 감소하는 경향 보였으며 이후 지속적으로 HBV DNA 수치 감소하여 2014년 12월에 HBV DNA 11,116 copies/ml, viral titer 1,910 IU/ml, 2016년 3월에 HBV DNA 6,693 copies/ml, viral titer 1,150 IU/ml로 안정적으로 낮은 DNA 검출결과를 보였다(Table 3, Fig. 2).

내원 당시 HBeAg 양성/HBeAb 음성 상태로, 지속적으로 HBeAg 양성 확인되어오던 중 5년 8개월간의 치료 결과 2016년 3월 HBeAg 음성/HBeAb 양성으로 혈청전환(seroconversion)이 일어났음을 확인하였으며(Table 3), 이로써 본 증례의 환자는 만성 B형 간염 면역활동기(Immune active phase, HBeAg positive)에서 만성 B형 간염 면역비활동기(Immune control phase, Inactive phase)에 접어들었다고 볼 수 있다. 또한, 주기적으로 복부초음파 검사를 시행하였으며 2012년 10월에 만성 간염 소견을 보인 이후 2014년, 2016년에 이르기까지 영상

검사 상 간경변이나 간세포암종의 증후는 관찰되지 않았다(Fig. 3-5). 혈청전환된 환자들의 약 20%에서 면역탈출기(Immune escape phase, HBeAg negative)로 이행³⁶하기도 하지만, 본 증례의 환자는 HBV DNA 수치와 ALT 수치가 지속적으로 감소되면서 안정되는 경향을 보이는 환자로 HBV DNA 유전자 부위 변이가 없을 것으로 추정되며, 따라서 양호한 예후를 보일 것으로 사료되며, 향후 HBeAg 음성/HBeAb 양성으로 검출되는 치료종료시까지 지속적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서는 HBeAg 양성으로 확인된 만성 B형 간염 환자에게서茵陳清肝湯 加味方を 위주한 한약 치료 결과 AST, ALT 수치 및 HBV DNA 수치가 개선되었고, HBeAg이 혈청전환 되었으며, 내원 당시 호소하던 제반증상이 개선되었음을 확인하였고, 이에 따라 한약 치료가 HBeAg 양성인 만성 B형 간염 환자에서 안전하고 효과적인 치료 방법이 될 수 있음을 보였다.

우리나라 만성 B형 간염 바이러스는 대부분 C2형으로 HBeAg이 자연적으로 혈청전환되는 기간이 다른 유전자형에 비해 길다고 알려져 있으므로^{10,11} 본 증례에서 한약 치료가 효과적이었다고 사료되나, HBeAg이 자연적으로 혈청전환되는 경우가 있고, 임신기간으로 인해 한약을 지속적으로 복용하지 못하고 중단한 기간이 존재하므로, 본 환자의 HBeAg 혈청전환에 있어 한약 투약의 효과를 정확히 확인하기 어려운 점이 본 증례의 한계이다. 또한, 만성 B형 간염은 HBeAg 혈청전환이 일어난 이후에도 면역탈출기로 진행하여 재양전 및 음전이 반복되는 경우가 있기 때문에 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 보이며, 만성 B형 간염에 대한 한약 투약의 효과를 확인하기 위해서는 향후 다수의 환자를 대상으로 치료약물 및 치료기간에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

HBV 수직감염으로 추정되며 28세에 AST, ALT 상승 및 HBeAg 양성/ HBeAb 음성으로 확인된 만성 활동성 B형 간염 여자 환자를 대상으로 항바이러스제 또는 인터페론 치료 없이 5년 8개월 동안茵陳清肝湯 加味方(*Injinchunggan-tang-gamibang*)을 위주로 한 한약 투약 및 관리 결과 AST, ALT 및 HBV DNA 수치가 개선되었고, HBeAg의 혈청전환이 확인되었으며, 제반 증상에서 유의한 호전을 얻었기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Park CH, Lee SM, Kim TO, Kim DU, Jung WJ, Kim GH, et al. Treatment of solitary extramedullary plasmacytoma of the stomach with endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver* 2009;3:334-7.
2. Song IS, Kim CY. Seasonal and annual variations on occurrence of HBsAg and acquisition of anti-HBs in Korea. *Korean J Intern Med* 1979; 22:1007-15.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Disease Control White Paper. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2007:144.
4. Lee BS, Cho YK, Jeong SH, Lee JH, Lee D, Park NH, et al. Nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs. *J Med Virol* 2013;85:1327-33.
5. Ministry of Health & Welfare KCfDCaP. The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV), 2010. Health Examination. Ministry of Health & Welfare 2012.
6. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15(Suppl 6):S13-S24.
7. Cheon JH, Park JW, Park KW, Kim YI, Kim SH, Lee WJ, et al. The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience. *Korean J Hepatol* 2004;10 :288-97.
8. Kim SR, Kudo M, Hino O, Han KH, Chung YH, Lee HS: Organizing Committee of Japan-Korea Liver Symposium. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan and Korea. *Oncology* 2008; 75(Suppl 1):13-6.
9. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-20.
10. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50:52-7.
11. Lee JM, Ahn SH, Chang HY, Shin JE, Kim DY, Sim MK, et al. Reappraisal of HBV genotypes and clinical significance in Koreans using MALDI-TOF mass spectrometry. *Korean J Hepatol* 2004;10:260-70.
12. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-7.
13. The Korean Association for the Study of the Liver. 2015 Chronic Hepatitis B Clinical Practice Guideline. Seoul: Publishing & Printing Co. Jin: 2015, p. 32-72.
14. Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W,

- Yoon SK, Tsai N, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:361-8.
15. Koteiche HA, Reeves MD, McHaourab HS. Structure of the substrate binding pocket of the multidrug transporter EmrE: site-directed spin labeling of transmembrane segment 1. *Biochemistry* 2003;42:6099-105.
 16. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:99-103.
 17. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-44.
 18. Hong JW, et al. Study of Korean Medicine Liver System. 6th edition. Seoul: Publishing & Printing Co. Nado; 2015. p. 65-138, 262-305.
 19. Kang KT, Lee JH, Woo HJ. The Effect of Inchin Chunggantang-derivative on Mouse Virus Hepatitis(MHV-2M) and Water Immersion Stress. *Journal of Kyung Hee University Graduate School* 1997;20(2):133-50.
 20. Park YJ, Kim YC, Lee JH, Woo HJ. The Effect of Inchin Chunggantang-derivative on Proliferation of Hepatocyte. *J Korean Med* 1998;19(1):145-64.
 21. Hong SH, Lee JH, Woo HJ. The Effects of Inchin Chunggantang-derivative on Cell Viability, Cell Cycle Progression and Apoptosis of Hepatocytes. *J Korean Med* 1998;19(2):337-72.
 22. Ko H, Lee JH, Woo HJ. The Effects of 5 kinds of Injinsaryung-San fractions on Cell Viability, Cell Cycle Progression and Fas-mediated Apoptosis of HepG2 Cells. *J Korean Med* 2000;21(3):174-85.
 23. Lee JH, Lee JH, Woo HJ. Effects of Five Fractions of Artemisia capillaris THUNB on TGF β 1-induced Apoptosis in HepG2 Cells. *J Korean Med* 2000;20(1):53-61.
 24. Shin SM, Kim YC, Lee JH, Woo HJ. Effect of Injin Fraction on Hepatic Fibrosis induced by TGF- β 1. *J Korean Med* 2001;22(3):141-55.
 25. Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr* 1995;38:1535-9.
 26. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-82.
 27. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
 28. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2011;4:55-64.
 29. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-14.
 30. Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W, Yoon SK, Tsai N, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:361-8.

31. Jang EG, Kim YC, Woo HJ, Lee JH. The Effects of Injincheonggan-tang on Two Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B : Case Report. *J Korean Med* 2014;35(2):69-78.
32. YJ Jung, JH Lee, SH Kim, CW Kim, JE Lee, YC Kim, HJ Woo. Five Cases of Patients Treated with Injinchunggan-tang for Liver Cirrhosis and Chronic Hepatitis B. *Korean J Orient Int Med* 2006;27(4):1014-26.
33. Kim CG. Study on the Maternal Serum Alpha-Fetoprotein During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science* 1986;29(9):1240-55.
34. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
35. 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.
36. 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.