B형 만성 간염 환자에서 인터페론 단독 요법과 인터페론과 라미부딘 병합 요법의 비교

포천중문과대학 내과학교실, 내과중앙연구소, 예방의학교실*

정은미, 황성규, 홍창권, 오성욱, 박재완, 이준성,
김경철, 김배영, 홍성표, 박필원, 임규성, 김세현*

Abstract

Lamivudine and Interferon Alpha Combination Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B

Eun Mi Jeong, M.D., Seong Gyu Hwang, M.D., Chang Kwon Hong, M.D.,
Seong Wook Oh, M.D., Jae Wan Park, M.D., June Sung Lee, M.D., Kyung Chul Kim, M.D.,
Bai Young Kim, M.D., Sung Pyo Hong, M.D., Pil Won Park, M.D.,
Kyu Sung Rim, M.D., Sehyun Kim, ph.D.*

*Department of Internal Medicine, Central Laboratory of Internal Medicine,
Department of Preventive Medicine* Pochon CHA University College of Medicine,
Kyonggi-do, Korea*

Background/Aims : Hepatitis B virus (HBV) is associated with clinically significant chronic infection that may lead to the development of cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. However, interferon alpha is effective in only 25-40% of chronic hepatitis B patients. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of interferon and lamivudine combination treatment comparing with interferon alone.

Methods : Twenty patients with chronic hepatitis B (moderate to severe activity) were randomized to with interferon alone (11 patients) or combination (9 patients) therapy for 24 weeks. The patients were monthly evaluated, biochemically and serologically.

Results : There was no statistical difference between both groups in HBeAg seroconversion rate and ALT normalization rate at the end of treatment. But, HBV DNA suppression rate was significantly higher in combination group (100%) than the interferon alone group (54%). No serious side effects were noted in both groups.

Conclusion : Combination therapy with alpha interferon plus lamivudine given for 24 weeks appears safe and is well tolerated. But, combination therapy was no more efficient than interferon alone in HBeAg seroconversion except HBV DNA suppression rate during the treatment period.

KEY WORDS : Chronic hepatitis B · Interferon alpha · Lamivudine · Combination treatment.

교신저자 : 황성규

소 속 : 포천중문과대학 분당차병원 내과

주 소 : 경기도 성남시 분당구 야탑동 351 ☎ 463-712

전 화 : (031) 780-5226 FAX : (031) 780-5219 E-mail : sghwang@cha.ac.kr

서론

B형 만성 바이러스성 간염은 만성 간질환, 간경변증, 간암의 주요원인이며^{1,2}, 특히 우리나라의 경우 B형간염의 유병률이 6-10%에 이른다³. 현재까지 인터페론이 유용한 치료제로 알려져 있으며 4-6개월간의 치료로 25-40%의 e항원 소실율을 보인다^{4,5}. 특히 동양인에 있어서 수직감염과 바이러스 돌연변이의 출현으로 치료율이 낮고 또한 인터페론 치료후의 높은 재발율을 보이는 것으로 알려져 있다⁶⁻⁸. 최근 후천성 면역 결핍증 환자에게 널리 사용되고 있는 라미부딘(3' TC)은 HBV DNA polymerase를 억제하고 또한 역전사 효소를 방해하여 HBV DNA 증식을 억제하며⁹ 장기간 사용시(median 52주) 32%에서 HBeAg의 소실 및 52%에서 조직학적 개선도가 보고되고 있다¹⁰. 그러나 치료종료 후 82%에서 HBV의 증식이 재개되고⁹, 25%에서 ALT의 재상승이 관찰되어¹⁰, 라미부딘 사용기간에 대해 연구가 필요한 상황이다.

이에 저자들은, 만성 B형 간염의 치료 제한점을 극복하기 위해 라미부딘의 항바이러스 효과와 인터페론의 면역 증강 효과를 병합하여 치료 효과를 상승시킬 수 있는지 알아 보고자 알파 인터페론 단독 요법과 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 1998년 3월까지 포천 중문의대 분당차병원에 내원하여 혈청학적 검사상 HBsAg, HBeAg, HBV DNA가 양성인 만성 B형 간염으로 확진된 환자들을 대상으로 하였다. 만성 간질환의 다른 원인의 가능성이 있는 알코올, 약물 복용, 유행성 심부전, 자가면역성 간질환, HCV 양성, HDV 양성인 경우는 대상에서 제외되었다. 모두는 연구 참여에 동의하였고 본원 내과에서 검증을 인정하였다. 모두 24명의 환자를 대상으로 하였으며, 이중 2명은 약물 복용과 음주로 제

Fig. 1. Design of the study.

Interferon(IFN) group(n=11), IFN-alpha 2b 6 million U, tiw, SC and IFN+lamivudine(LAM) group(n=9) IFN-alpha 2b 6 million U, tiw, SC and lamivudine 150mg, bid, PO during 6 months.

외되었고, 22명의 환자가 연구에 참여하였고, 2명이 추적 검사 중 누락되었다.

무작위 배정에 의한 단독 투여군 11에는 제조합형 인터페론 α -2b를 600만 단위를 주 3회 총 24주에 걸쳐 피하 주사하였으며, 병합 투여군 9에는 인터페론 동량과 라미부딘 150 mg을 하루에 두 번 동일기간 동안 경구 투여하였다(Fig. 1). 단독 투여군과 병합 투여군의 전반적인 특징을 비교하였을 때, 연령이나 혈청내 ALT 및 HBV-DNA 정량 등 모두에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

이들은 혈청 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 혈중 요소 질소, 크레아티닌 및 말초 혈액검사와, 혈청 HBeAg, anti-HBeAb, HBV-DNA를 치료 시작 전과 1개월 간격으로 치료 종료까지 추적 검사를 하였다. 또 투여 기간 중 자각 및 타각 증상을 추적 관찰하였다. 양군간의 치료 전의 ALT, DNA 정량 측정은 student's t-test로 비교하였고 치료 중 ALT 정상화, DNA 음전율, HBeAg의 음전율은 각각 chi-square test로 비교하였다.

혈청 AST와 ALT치의 측정은 HITACHI 747 Method로 하였고, HBeAg, anti-HBe는 Enzyme immuno assay (EIA : AxSYM, Abbot, USA)법으로 하였으며, HBV-DNA는 Hybrid capture assay

Table 1. Basic Demography and Pre-treatment Characteristics of Patients.

Characteristic	IFN (n=11)	IFN+LAM (n=9)	p value
Age(years)	31 ± (19-40)	35 ± 6(32-44)	NS
Sex(m/f)	8/3	4/5	NS
Pre-treatment ALT (IU/L)	111 ± 88	77 ± 32	NS
Pre-treatment HBV DNA (pg/ml)	723.5 ± 804	888.9 ± 1054	NS

IFN : interferon ; LAM, lamivudine ; NS : not significant

Fig. 2. Cumulative percentage of patients with ALT normalization during interferon (IFN) alone or interferone and lamivudine (LAM) combination treatment. There was no statistical difference in both groups in ALT normalization rate (100% vs 89%) ($p>0.05$).

(Digene Corp., Beltsville, MD, USA)로 측정하였다.

결 과

1. 혈청 ALT의 변화

두 군간의 치료전 ALT는 단독 투여군에서는 111 ± 88 IU/L, 병합 투여군에서는 77 ± 32 IU/L였고, 치료후에는 단독 투여군 23 ± 37 IU/L, 병합 투여군에서는 23 ± 12 IU/L로 두 군 모두 감소되었으나, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. ALT 정상화율은 단독 투여군에서 100%, 병합 투여군에서 89%였으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$,

Fig. 3. Cumulative percentage of patients with serum HBV DNA negative conversion during interferon (IFN) alone or interferone and lamivudine (LAM) combination treatment. HBV DNA suppression rate was significantly higher in combination group (100%) than the interferone alone group (54%) at the end of treatment ($p=0.02$).

Fig. 2).

2. HBV-DNA의 소실

만성 B형 활동성 간염환자에서 HBV-DNA의 치료 종료시 음전율은 95% 실험기간으로 단독 투여군에서 54%, 병합 투여군에서는 100%로, 병합 투여군에서 유의하게 음전율이 높았다($p=0.02$, Fig. 3).

3. HBeAg의 소실

만성 B형 활동성 간염환자에서 치료 6개월 후

Fig. 4. Cumulative percentage of patients with HBeAg negative seroconversion during interferon (IFN) alone or interferon and Lamivudine (LAM) combination treatment. There was no statistical difference between both groups in HBeAg seroconversion rate (44% vs 36%) at the end of treatment ($p=0.71$).

HBeAg 음전율은 단독 투여군 36%, 병합 투여군 44%로 병합 투여군에서 높았으나 통계적 의미는 없었다($p=0.71$, Fig. 4).

4. 부작용

두군 모두 부작용에 의한 약물투여 중단없이 기간 내 완료하였으며 경미한 인터페론 부작용(두통, 발열, 근육통)이 인터페론 단독 치료군에서 6예(54%), 병합 투여군에서 7예(77%)에서 보였으며 그외에 라미부딘에 의한 특이한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

B형 간염 바이러스는 만성 간질환의 가장 흔한 원인으로 간경변증 및 간세포암의 발생과 밀접한 관련이 있다^{1,2}. 따라서 B형 만성 간염의 치료 목표는 바이러스의 퇴치이며 바이러스의 완전한 퇴치가 어렵더라도 바이러스의 증식을 지속적으로 억제하여 간경변으로의 진행이나 간암의 발생을 예방하는 것이 중요하다.

다¹¹.

현재까지 미국에서 공인된 만성 B형 간염의 치료제는 인터페론과 라미부딘이다¹¹. 이중 인터페론은 1988년 미국 국립보건원에서 만성 B형 간염의 치료제로 안전하고 유효한 약제라고 보고한 후⁵ 많은 임상연구 결과가 발표되었는데, 전체적인 인터페론의 반응률은 25-40%로 알려져 있다^{4,5}. 또한 장기적인 인터페론 치료 효과에 대한 연구¹²에서는 간경변, 비대칭성 간질환, 간암의 진행을 각기 13%, 9%, 4% 정도의 위험도를 낮출 수 있으며, 인터페론 치료가 장기적으로 비용 절감 효과(cost-effective)가 있다고 하였다^{12,13}.

인터페론의 작용기전은 항바이러스 작용과 감염세포막에 HLA class I 항원의 표현을 증폭시켜서 바이러스 항원을 함유하는 세포에 대한 특이적인 세포독성 T림파구의 반응을 향상시킴으로서 감염세포를 소멸하는 면역 조절효과가 있는 것으로 알려져 있다^{14,15}. 만성 B형 활동성 간염에서 인터페론 투여의 배경에는 일반적으로 바이러스에 의한 급성 질환이 자연적으로 치유되는 과정에서 인터페론의 역할이 필수적이고, 시혈관내에서의 항바이러스 효과가 입증되었으며, 유전자 재조합형 인터페론이 개발되어 대량생산이 가능해졌다는 점이다. 그러나 인터페론의 제한점은 아직까지 전체적인 반응이 1/3 정도밖에 되지 않으며, 여러 가지 부작용이 있고, 특히 우리나라에서는 서양에 비해 반응군이라도 치료 종료 후 재발이 많다는 것이다¹⁶. 동양인에서는 대조군에 비해 의미있는 치료 효과가 없다는 최근의 연구¹⁷와 인터페론은 자연 음전 가능성이 높은 환자들 즉 치료 없이도 자연 음전에 임박한 환자들에서 자연호전을 조금 앞당기는 효과밖에 없다는 주장도 있다^{18,19}.

라미부딘은 최근에 개발된 2'3'-dideoxy-3'-thiacytidine 구조를 가진 경구 복용이 가능한 뉴클레오사이드(nucleoside) 유사체로 초기 proviral DNA chain을 종결시켜 바이러스 DNA 합성을 억제하는 작용을 한다⁹. 다른 뉴클레오사이드 유사체와는 달리 라미부딘은 미토콘드리아 DNA 합성을 억제하지

않고, 바이러스 DNA 합성을 억제하는 농도에서 골수의 조혈기능을 억제하지 않는 것으로 알려져 있다²⁰. 만성 B형 간염 환자들을 대상으로 매일 100 mg의 라미부딘으로 1년간 치료한 연구들에 의하면 ALT 정상화는 40-70%, HBeAg의 음전율은 16-18%, 조직학적 개선도는 38-56%로 나타났다²¹⁻²⁴. 그러나 인터페론의 여러 제한점과 마찬가지로 라미부딘의 제한점은 YMDD motif의 돌연변이에 의한 저항성의 획득^{10, 21, 25}(14-32%), 낮은 HBeAg 음전율^{10, 21-24}과 치료 종료 후 재발이다.

이와같은 만성 B형 간염 치료의 한계를 극복하기 위해, 치료기전이 다른 라미부딘과 인터페론을 병합함으로써 치료 효과를 상승시킬 수 있는지 알아 보기 위하여 본 연구를 시작하였다. 높은 HBV DNA 수치는 인터페론의 반응을 저하시키는 예측 인자이며²⁶, B형 바이러스 자체가 인체 인터페론 베타 유전자의 표현을 억제시키고^{27, 28}, 인터페론의 세포내 작용을 억제한다는 사실로²⁹ 보아, 지속적인 바이러스의 증식이 인터페론의 면역 증강 효과를 억제함을 알 수 있다. 또한 라미부딘 사용으로 T세포의 기능이 회복된다는 최근의 발표들을 종합할 때³⁰, 병합 요법의 이론적 배경은 라미부딘에 의해 바이러스의 증식을 효과적으로 억제함으로써 T세포 기능 회복과 인터페론의 면역 조절 기능을 향진시킨다는 것이다³¹.

외국에서 연구된 병합 치료 결과를 보면, 처음 치료를 받은 환자의 HBeAg 음전율은 라미부딘군이 18%, 인터페론군이 9%, 병합요법군이 29%로, 병합요법군에서 e항원의 음전이 가장 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 조직학적 개선도는 라미부딘군이 38%, 인터페론군이 36%, 병합요법군이 28%로 차이가 없다고 하였다²⁴. 또한 인터페론 치료에 실패한 환자들을 대상으로한 병합 요법의 치료 결과는 HBeAg 음전율은 라미부딘군이 18%, 병합요법군이 12%, 대조군이 13%로 차이가 없었으나 조직학적 개선도는 라미부딘군이 52%, 병합요법군이 32%, 대조군이 25%로 라미부딘 치료군이 병합요법군과 대조군에 비해 유의하게 치료 효과가 있었다

고 하였다²³. 그러나 두 연구 모두에서, 라미부딘군은 52주의 치료 종료시 결과를 판정하였으나, 인터페론군은 16주 치료후 36주의 관찰 기간을, 병합 요법군은 24주 치료후 28주의 관찰 기간후 결과를 판정함으로써 치료 결과의 임상적 중요성을 어렵게 하였다³².

본 연구에서는 처음 치료를 받는 환자들을 대상으로 인터페론 단독 치료와 병합 요법의 효과를 비교 조사하였는데 HBeAg의 음전율은 치료 종료시 인터페론 단독투여군이 36%, 병합투여군이 44%로 병합 투여군에서 높았으나 95% 신뢰구간에서 $p=0.71$ 로 두군 간에 통계적인 유의성은 없었다. 김 등³³은 병합 요법의 반응률이 16%라 하였고, 박과 연 등^{34, 35}은 인터페론 단독 투여의 반응률이 28%-41%라 하여, 병합 요법의 반응률은 본 연구에서 좀더 높게 나타났으나, 인터페론의 반응률은 본 연구의 결과와 일치하였다. 2개월 간격의 e항원 누적 음전율은 단독 투여군이 0%, 9%, 36%, 36%, 병합 투여군이 0%, 22%, 44%, 44%였으며, 병합 투여군 1예에서 e항원의 재양전을 관찰할 수 있었다. 병합 투여군에서 좀 더 빨리 음전이 일어나기 시작하였으나 양군 모두에서 치료 4개월 이후에는 더 이상의 음전이 관찰되지 않았다. 치료에 반응을 보인 환자에서 지속적인 e항원 음전이 유지되는지, 반응을 보이지 않은 환자에서 더 이상의 e항원 음전이 생기는지 관찰해 보지 못한 제한점이 있으며, 대조군과 라미부딘 단독 치료군이 포함되지 못한 아쉬움이 있다. 2개월 간격의 ALT 누적 정상화율은 단독 투여군에서 54%, 91%, 89%, 100%였고, 병합 투여군은 11%, 89%, 89%, 89%로 단독 투여군에서 좀 더 빨리 ALT의 정상화가 관찰되었고, 병합 투여군에서는 치료 2개월째부터 ALT의 급격한 정상화가 관찰되었다.

치료 종료시 HBV DNA의 음전은 단독 투여군에서 54%, 병합 투여군에서 100%로 병합 투여군에서 통계적으로 유의하게 ($p=0.02$) 높았으며, 2개월 간격의 DNA 누적 음전율은 단독 투여군에서 0%, 27%, 54%, 54%, 병합 투여군에서 0%, 89%, 100%, 100%였고 병합 투여군에서 재양전된 경우는 관찰할

수 없었다. 병합 투여군에서 DNA의 음전이 높게 나타난 것은 라미부딘의 HBV DNA의 억제 효과로 생각된다.

병합 요법시 인터페론 단독 치료에 비해 의미 있는 효과가 관찰되지 않은 것은, 병합 치료시, 인터페론이 라미부딘의 T세포 기능 회복을 방해하기 때문이라는 주장도 있다³⁰. 실제로 라미부딘 단독 치료시 T세포의 기능 회복이 관찰되었지만³⁰, 병합 요법시 T세포의 기능 회복을 관찰할 수 없었다³¹. 라미부딘 단독 치료시 T세포의 기능 회복은, 치료 4주 이내에 관찰되기 때문에³¹ 라미부딘을 약 4주간 먼저 투여하고 이후 인터페론 치료를 시작하는 것도 고려하여 보아야 할 것이다³⁰.

결론적으로 인터페론과 라미부딘 병합 요법시 HBV DNA 음전율은 의미있게 높게 나타났으나, HBeAg 음전율과 ALT수치는 인터페론 단독 투여군과 차이가 없었다. 그러나 병합 요법의 효과를 판정하기 위해서는 보다 많은 증례와 장기간의 관찰을 통한 연구가 필요하며, 4주간 라미부딘을 먼저 투여하여 T세포 기능 회복 후 인터페론 치료를 시도하는 것도 고려하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. 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;2:1129-1133.
2. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. *Survival and prognosis indicators of hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. Gastroenterology* 1992;103:1030-1035.
3. Sun HS. *Prevalence and characteristics of HBV infection in Korea, Proceedings of Asian Symposium on Strategies for Large scale Hepatitis B Immunization. Hong Kong. 1986; June:12-13*
4. Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA, et al. *Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Lancet* 1987;ii:66-69.
5. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, et al. *Randomized controlled trial of recombinant human- α interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology* 1988;95:1318-1325.
6. Tassopoulos NC. *Chronic hepatitis B: interferon - monotherapy or combination with nucleoside analogue? Liver* 1998;18:71-72.
7. Lok ASF, Wu PC, Lai CL, et al. *A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. Gastroenterology* 1992;102:2091-2097.
8. Lai CL, Lok ASF, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. *Placebo-controlled trial of recombinant α -interferon in Chinese HBsAg-carrier children. Lancet* 1987;2:877-880.
9. Jules L, Dienstag, Robert P, et al. *A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med* 1995;333:1657-1661.
10. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. *Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.
11. Pessoa MG, Wright TL. *New treatment strategies in hepatitis B and C: update on clinical trials in the treatment of hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(suppl.):s6-s11.
12. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. *Cost-effectiveness of interferon- α 2b treatment for HBe antigen-positive hepatitis B. Ann Intern Med* 1995;122:664-675.
13. Dusheiko G, Roberts J. *Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa:*

- An economic appraisal. Hepatology* 1995;22:1863-73.
14. Stiehm ER, Kronenberg LH, Rosenblatt HM. *Interferon immunology and clinical significance. Ann Intern Med* 1982;96:80-93.
 15. Pignatelli M, Waters J, Brown D, et al. *HLA class I antigen on the hepatocyte membrane during recovery from acute hepatitis B virus infection and during interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Hepatology* 1986;6:349-353.
 16. 이현주, 서정일, 장병익. 만성 B형 간염환자에 대한 재조합형 인터페론 alpha의 치료효과. 대한소화학회지. 1997;29:777-785.
 17. Lau GK, Carman WF, Locarnini SA, et al. *Treatment of chronic hepatitis B virus infection: an Asia-Pacific perspective. J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:3-12.
 18. Chen DS. *Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:470-475.
 19. Hoofnagle JH, Bisceglie AM. *The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med* 1997;336:347-356.
 20. Lau D, Mostowski H, Hoofnagle JH, Sallie R. *Nucleoside analogue toxicity and mitochondria. Hepatology* 1994;20:189A.abstract.
 21. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. *A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group. N Engl J Med* 1998;339:61-68.
 22. Dienstag JL, Schiff ER, Wright T, et al. *Lamivudine treatment for one year in previously untreated U.S. hepatitis B patients: histologic improvement and Hepatitis B e antigen seroconversion. Gastroenterology* 1998;114:1235A.abstract.
 23. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, et al. *A placebo-controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. Hepatology* 1998;28(4)Pt2:388a
 24. Heathcote J, Schalm SW, Cianciara J, et al. *Lamivudine and intron A combination treatment in patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatology* 1998;28 (Suppl.1): 43.
 25. Ono-nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al. *YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influence replication and lamivudine resistance: a study by in vivo full-length viral DNA transfection. Hepatology* 1999;29:939-45.
 26. Brook MG, Karayiannia P, Thomas HC. *Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. Hepatology* 1989;10:761-763.
 27. Twu JS, Lee CH, Lin PM, Schloemer RH. *Hepatitis B virus suppresses expression of human beta interferon gene. Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:252-256.
 28. Whitten T, Quets A, Schloemer R. *Identification of the hepatitis B virus factors that inhibits expression of the beta interferon gene. J Virol* 1991;65:4699-4704.
 29. Onji M, Lever AM, Saito I, Thomas HC. *Defective response to interferons in cell transfected with the hepatitis B virus genome. Hepatology* 1989;9:92-96.
 30. Boni C, Bertoletti A, Penna A, Cavalli A, et al. *Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. J Clin Invest* 1998;102:968-975.

31. Marinos G, Nikolai V, Naoumov, Williams R. *Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B. Hepatology* 1996;24:991-995.
32. Jarvis B, Faulds D. *Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. Drugs* 1999;58:101-141.
33. 김정원, 강남용, 진영주 등. B형 만성 활동성 간염의 치료에 있어 인터페론 단독요법과 Lamivudine 병합요법의 비교. 대한 내과학회지 1997; 5:S92(suppl I).
34. 박재용, 탁원영, 김성록 등. B형 간염 바이러스에 의한 만성 활동성 간염환자에서 알파 인터페론의 치료효과. 대한소화기병학회지 1990;22:310-316.
35. 연중은, 서연석, 김윤홍 등. 만성 B형 간염환자에서 인터페론 치료후 장기적 관찰. 대한 간학회지 1999;5:12-21.