

한·양방 협진에 의한 만성 B형 간염 환자에서의 HBV-DNA 감소 증례보고

박성하 · 박승찬 · 김도형 · 김소연 · 최준용 · 한창우*

부산대학교 한의학전문대학원 내과학교실

HBV-DNA Suppression in a Chronic Hepatitis B Patient Treated with Western Medicine Plus Traditional Korean Medicine Combination Therapy

Sung Ha Park, Seung Chan Park, Do Hyung Kim, So Yeon Kim, Jun Yong Choi, Chang Woo Han*

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Korean Medicine

Here we describe a case of lamivudine and entecavir resistant chronic hepatitis B, treated with western medicine plus traditional korean medicine combination therapy. We administered Injinchunggan-Tang(茵陳清肝湯), a traditional Korean herb remedy, with entecavir to a 45-year-old chronic hepatitis B patient who didn't have achieved HBV-DNA suppression, in spite of 18 month lamivudine mono therapy and 14 month entecavir mono therapy. HBV-DNA decreased more than one thousandth from 98,100 IU/mL to 53 IU/mL just in 23 days, and resultingly it seems that the combination therapy could be very potent, at least to some chronic hepatitis B patients.

Key words : entecavir, Injinchunggan-Tang(茵陳清肝湯), chronic hepatitis B

서 론

백신이 보급된 이후 B형 간염 유행률은 지속적으로 감소하고 있는 추세이나, 우리나라에서 만성 간질환을 일으키는 가장 많은 요인은 여전히 B형 간염으로, 만성 B형 간염의 유행률은 3.7% 정도로 알려져 있는데, 만성 B형 간염 환자의 8~20% 정도는 5년 내 간경변으로 진행하며, 만성 간염 및 간경변증 환자에서 간세포암이 발생할 확률은 각각 연 0.7~1.5% 와 2.2~3.8% 정도 라고 한다¹⁾.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)에서 권고하는 만성 B형 간염의 일차 선택 항바이러스 약물은 tenofovir와 entecavir이며²⁾, 아직 국내에서는 tenofovir가 시판되지않아, entecavir만을 사용할 수 있다. Entecavir는 interferon에 비하여 부작용이 없고, lamivudine이나 adefovir보다 치료율이 높으면서도 내성변이 발생 가능성이 낮아 매우 효

과적인 약물이지만³⁾, 비교적 높은 HBV-DNA 음전율과 간기능 검사 정상화 효과에 비하여, HBeAg seroconversion 효과는 뚜렷하지 않고³⁾, lamivudine 내성변이 환자에 대해서는 entecavir 역시 내성변이가 잘 발생하는 한계점도 있다⁴⁾.

韓醫學 文獻에서는 肝臟疾患은 黃疸, 積聚, 脹滿, 酒傷, 勞倦傷, 脇痛 등의 證候에 수록되어 있고, 특히 '黃疸' 證候에서 급만성 바이러스성 간염 및 간경변증과 관련 내용을 많이 포함하고 있는데, 이러한 전통적 치료 방법도 interferon 또는 lamivudine 과 비슷한 효과를 가지고 있다고 하며, 특히 interferon이나 lamivudine과 병행하여 사용하였을 때 ALT의 정상화, HBeAg seroconversion, HBV-DNA 음전율 모두에서 더욱 효과적인 것으로 나타났다⁵⁾.

하지만, 국내에서는 이러한 형태의 협진 치료는 잘 시도되지 않고 있던 중, lamivudine 및 entecavir를 장기간 투약하였음에도 불구하고, HBV-DNA 억제되지 않은 만성 B형 환자에 대해, 환자의 자발적 의사에 따라 entecavir와 한약의 병용 치료가 시행되었고, 그 결과 3주 정도의 비교적 짧은 기간 내에 HBV-DNA 레벨의 급격한 하강을 관찰하였기에 이에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 한창우, 경남 양산시 물금읍 범어리 부산대학교 한방병원

· E-mail : hancw320@pusan.ac.kr, · Tel : 055-360-5600

· 접수 : 2011/05/31 · 수정 : 2011/07/20 · 채택 : 2011/08/01

증례

1. 환자

김○○. 남자 45세.

2. 주소증

- 1) 疲勞感
- 2) 右上腹部不快感
- 3) 腹部膨滿感, 上熱感, 惡寒, 口苦, 口臭, 睡眠障礙

3. 발병일: 2010년 8월 초순

4. 현병력

177 cm, 85 kg, 45세의 남환으로 평소에도 피로감 많이 느끼던 중 2005년 담석으로 인해 포항성모병원에서 담낭절제술 시행하게 되면서, 만성 B형 간염을 인지하였다. 이후 추적 검사 시행하던 중 2008년 1월 간세포암(S3; Lt. lateral inferior subsegment) 진단을 받고, 2008년 1월 서울아산병원에서 간 좌외측엽절제술을 시행하였다. 수술 후 lamivudine을 1년 6개월 정도 지속적으로 복용하였으나, HBV-DNA 음전에 이르지 못했고, 간기능 검사 역시 반복적으로 상승하였다. 2009년 7월부터는 entecavir를 복용하기 시작하였지만, 이 후에도 간기능 검사 정상으로 유지되지 않았고, HBV-DNA 음전되지 않았다. Entecavir를 1년 2개월 복용한 시점인 2010년 8월 초순경 피로감이 갑자기 더욱 증가하였으며, 극심한 피로감으로 인해 2010년 8월 24일부터 30일까지 동국대학교 경주병원에서 입원 치료하였으나, 별다른 호전 없어 2010년 9월 6일 본원 소화기클리닉에 내원하여 외래를 통해 입원하였다.

5. 입원기간

2010년 9월 6일 입원하였으며, 입원 37일째인 2010년 10월 12일 퇴원하였다.

6. 과거력

2005년 담석증 수술 시 고혈압 진단, 이후 약물 치료.

2009년 7월 식도정맥류, 역류성식도염, 심이지장염 진단.

2009년 7월 아산병원에서 CT 검사 중 조영제 부작용 발생하여 이후 CT 검사 시행하지 않음.

7. 가족력 : 어머니 - 고혈압, 중풍

8. 사회력

음주: 2005년 이전에는 주 2~3회 소주 반병 정도, 2004년 이후에는 금주.

흡연: (-)

9. 초진 시 신체 검진 소견 (망문문절)

피로감을 호소하였으나 의식은 명료하였고, 上熱感과 惡寒

증상이 간헐적 반복되며, 상열감 발생 시 頭重感 및 眩暈이 때때로 동반된다고 하였다. 입이 쓰고, 口臭가 느껴진다고 하였으며, 우상복부 불편감이 있었다. 소화가 잘되지 않고 噯氣 및 식후복부 불편감 있다고 하였으며 복진 상 심와부압통이 있었다. 소변이 진하고 대변은 1일 1회이나 가스가 많고 가끔씩 색이 검다고 하였다. 평소 땀은 적다고 하였고, 舌紅苔少하며, 脈弦數하였다.

10. 초진 시 주요 검사 소견

Total bilirubin (2010.8.11)	1.6	(NR: 0.3~1.3 mg/dL)
Aspartate aminotransferase (2010.8.11)	38	(NR: 7~41 U/L)
Alanine aminotransferase (2010.8.11)	35	(NR: 12~38 U/L)
Gamma-glutamyl transpeptidase (2010.8.11)	128	(NR: 9~58 U/L)
HBeAg/Ab (2010.8.11)	positive/positive	
Serum albumin (2010.8.11)	4.0	(NR: 4.0~5.0 g/L)
Prothrombin time (2010.8.11)	11.7	(NR: 12.7 ~ 15.4 sec)
Hemoglobin (2010.8.11)	14.2	(NR: 13.3 ~ 16.2 g/dL)
Alpha-fetoprotein (2010.8.11)	49	(NR: 0 ~ 8.5 ng/mL)
HBV-DNA (2010.8.11)	98,100	(NR: 0 IU/mL)
Ultrasonography (2010.9.6) Fibrosis to early cirrhosis, S/P left hepatectomy and cholecystectomy.		

11. 치료 방법

1) 한약치료

茵陳清肝湯에 厚朴, 陳皮를 가하여 사용하였다. 茵陳 25 g, 地榆 白朮 茯苓 豬苓 覆盆子 厚朴 各 6 g, 澤瀉 羅蔔子 陳皮 各 4 g, 三稜 蓬朮 青皮 砂仁 各 3 g, 生薑 6 g을 한첩으로 하고, 일일 2첩을 달여 120 cc 3팩의 한약을 제조하여 아침, 점심, 저녁 식후 30분에 투약하였다.

2) 침구치료

침은 0.20 × 40 mm 사용하였으며, 肝門穴, 腸門穴 및 其黃穴, 明黃穴, 天黃穴에 양측을 번갈아 取穴하고⁶⁾, 關元穴에 灸法 사용하였다. 刺鍼은 약 1 cm 정도의 깊이로 하고, 가볍게 염전하여 得氣感이 느껴지면 手技를 멈추고 20분간 留鍼하였다.

3) 양약치료

입원 시 동국대학교 경주병원에서 처방을 받아 투약 중이던 양방 약물을 입원 기간 중 지속적으로 복용하도록 하였으며 상세 내용은 아래와 같다.

(1) 바라크루드정 (entecavir) 1.0 mg 1 T qd

(2) 씨엔유캡슐 (magnesium trihydrate salt of chenodesoxycholic acid and ursodesoxycholic acid 250 mg) 1 Cap bid

(3) 고택스캡슐 (carnitine orotate 150 mg) 2 cap bid

(4) 로잘플러스정 (hydrochlorothiazide 12.5 mg, losartan potassium 50 mg) 1 T qd

(5) 유나스크정 (amlodipine besylate) 5 mg 1 T qd

4) 운동요법

아침 식전과 저녁 식후 환자의 상태에 따라 30분~1시간 정도 속보로 병원 주위의 산책로를 걷도록 하였다.

5) 스파테라피

스파테라피는 긴장완화효과를 얻기위해 스위스 고산 지대에서 채취한 건조에 누워 휴식을 취하는 건조욕(hay bath)과 배부수혈 부위의 마사지 요법(背部徒手按摩療法)으로 구성하였으며, 1회 50분 정도, 주 2회 월요일과 목요일에 시행하였다.

12. 치료 경과

초진 시 극심한 피로감을 주소로 내원하였으며, 내원 전 시행한 타 병원 검사 상 HBV-DNA 레벨 높고, HBeAg 양성이어서 viral replication 활발하게 유지되는 상태로 판단되었으나, T-bili 1.6 mg/dL, AST 38 U/L, ALT 35 U/L, Alb 4.0 g/L, PT 11.7 sec 로 간기능 검사는 정상 범위를 유지하고 있었다. 대변색이 간헐적으로 검다고 하였으나, Hb 14.2 g/dL로 빈혈 소견은 없었다. 황달, 전복부 측부 혈관 확장, 하지부종은 관찰되지 않았고, 자각적 복부 팽만감을 있었으나, 내원 당시 외래에서 시행한 상복부 초음파 검사에서 복수 역시 관찰되지 않았다.

2008년 HBV로 인한 간세포암으로 간 절제술을 시행한 후, lamivudine 및 entecavir 을 2년 반 이상 꾸준히 복용하였음에도 불구하고 내원 시점까지 HBV-DNA 음전에 이르지 못하였기에, 환자의 자발적 의사에 따라 antiviral agent인 entecavir 투약과 함께 한방 치료를 병행하며 경과를 관찰하기로 하였다.

黃疸이 없고, 주관적 上熱感은 있었으나 惡寒 증상이 교대로 나타났으며, 疲勞, 倦怠, 無氣力, 食慾不振, 胃脘痞悶, 消化障礙, 口苦, 舌質紅苔少, 脈弦數 등의 증상이 있고, 病程日久進行 상태에 해당하므로 “氣滯濕阻型”으로 변증하였고, 脾胃寒濕停滯하여 運化機能失調하고 脾陽不振할 뿐 아니라, 寒濕停滯가 뚜렷하여 津液이나 陰液이 不足하거나 或 陰火가 나타나는 徵候에 해당하는 상태이므로 清熱利濕, 健脾除濕하기 위해 茵陳清肝湯을 사용하고⁷⁾, 복부팽만감을 감소시키기 위해 厚朴과 陳皮를 가하여 처방하였다. 바라크루드정(entecavir) 1.0 mg 1 T는 아침 식전 2시간에 복용하였고, 茵陳清肝湯은 아침, 점심, 저녁 식후 30분에 복용하였다.

針灸治療는 각종 급만성 간질환에 다용되는 肝門穴, 腸門穴 및 其黃穴, 明黃穴, 天黃穴에 양측을 번갈아 取穴하고, 무기력감을 개선하기 위해 關元穴에 灸法 사용하였다. 오전 9시경 其黃穴, 明黃穴, 天黃穴을 취혈하고 20분간 留鍼하였으며, 오후에는 피부 화상을 일으키지 않도록 고안된 器機灸를 이용해 20분간 灸法을 시행하였다. 4시경 다시 其黃穴, 明黃穴, 天黃穴에 취혈하고 역시 20분간 留鍼하였다⁶⁾.

오랜 기간의 치료에도 불구하고, HBV-DNA 음전에 이르지 못하였으며, 피로감, 우상복부 통증 등이 개선되지 않아 심리적으로도 간세포암의 재발에 대한 두려움 및 다소의 우울감과 함께 수면장애를 동반하고 있었다. 이러한 상태에서는 정서적 이완을 통해, 건강에 대한 염려, 우울감 및 수면장애 등을 개선하는 것이 전반적 컨디션의 향상에 필요할 것으로 생각되어 주2회 간격으로 스파테라피를 시행하였다. 스파테라피는 긴장완화효과 목표로 韓藥乾草浴과 背部徒手按摩療法으로 구성하였다.

증상의 변화를 평가하기 위해 疲勞感, 右上腹部不快感, 腹部膨滿感, 上熱感, 惡寒, 口苦, 口臭, 睡眠障礙 정도에 대하여 각각

10점을 최고점으로 하는 Numeric Rating Scale(NRS)로 평가하였다.

입원 첫 날 14시 40분 혈압 150/100 mmHg로 측정되었고, 침상에서 head up position으로 안정 취하게 하였으나 22시까지 혈압이 낮아지지 않았다. 두통이나 기타 관련 불편감 없었다. 다음 날 새벽 4시 일찍 잠에서 깨어 측정한 결과 140/90 mmHg 로 다소 낮아졌으며, 16시 130/70 mmHg로 잠시 낮아졌으나, 22시 다시 140/90 mmHg로 상승하였다. 2일 야간에는 비교적 숙면을 취하였음에도 3일째되는 날 역시 비슷한 양상을 보였으나, 4일 아침 6시 120/80 mmHg로 낮아졌으며, 이 후 혈압은 입원 기간 중 비교적 안정적으로 유지되었다.

입원 4일째부터 口苦, 口臭 증상 및 腹部膨滿感 완화되었고, 입원 6일째 上熱感 다소 완화되었으며, 입원 7일째 疲勞感 및 右上腹部不快感 다소 호전되었다. 전반적 컨디션 점진적 호전보이던 중 입원 13일째 처음으로 7시간 이상 깨지 않고 숙면 취하였고, 疲勞感, 右上腹部不快感, 膨滿感 등의 증상도 더욱 호전을 보였다. 복부팽만감을 제외한 나머지 증상들은 이후에도 지속적 안정을 보였기에(Fig. 1, 2) 입원 23일째 양산부산대학교 가정의학과 의뢰하여 간기능 검사 및 HBV-DNA 측정하였다. 간기능 검사는 T-bili 1.8 mg/dL, AST 42 U/L, ALT 29 U/L, Alb 4.1 g/L, PT 11.1 sec로 계속 정상 소견을 보였으며, HBV-DNA 53 IU/mL로 감소하여, 98,100 IU/mL로 측정되었던 8월 11일과 비교하여 1/1000 이하로 감소하는 뚜렷한 효과를 나타내었다.

입원 33일째 시행한 CT 검사 상에서는 초진 시 시행한 초음파 검사와 별다른 차이는 없었으며, 입원 37일째 퇴원하였다.

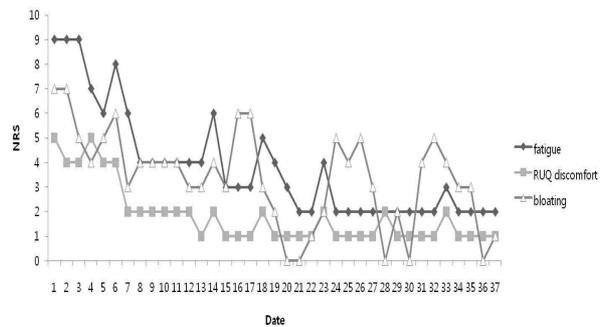


Fig. 1. Change of Liver Specific Symptoms

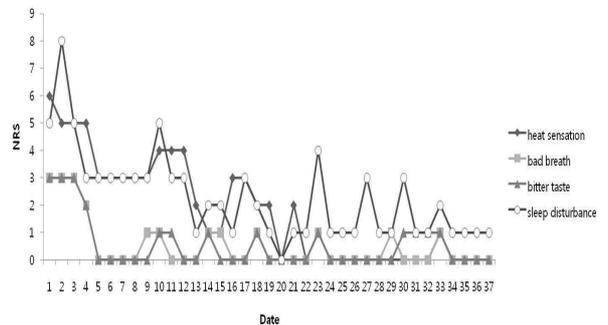


Fig. 2. Change of Constitutional Symptoms

고찰

韓醫學 文獻에 나타난 肝臟疾患은 黃疸, 積聚, 脹滿, 酒傷, 勞倦傷, 脇痛 등의 證候에 수록되어 왔다. 이 중 특히 ‘黃疸’ 證候에서 급만성 바이러스성 간염 및 간경변증과 관련 내용을 많이 포함하고 있으며, 肝臟疾患이 重症으로 진행함에 따라 나타나는 합병증과 예후에 관한 내용도 수록되어 있다. 따라서 각종 肝臟疾患에 대한 韓醫學의 治療는 ‘黃疸’와 이들 證候를 참고하여 처치방법을 결정하게 된다. 만성 B형 간염의 경우 特徵의 症狀, 寒熱虛實 및 病程 등을 포괄적으로 고려하여 ‘濕熱熏蒸’, ‘熱毒內熾’, ‘氣滯虛寒’, ‘氣滯濕阻’의 4가지 證型으로 辨證하고, 그 결과에 따라 茵陳四苓散, 生肝健脾湯, 茵陳清肝湯 등에 적절한 한약재를 隨症加減하여 투약한다⁷⁾. 鍼灸治療는 우선 陰陽을 변별하여 陽黃에 해당하는 경우는 至陽, 腕骨, 陽陵泉, 太衝을 기본으로 隨症選穴하고, 陰黃에 해당하는 경우는 脾俞, 足三里, 膽俞, 陽陵泉, 三陰交, 氣海를 기본으로 隨症選穴하며, 그 외에 肝門, 腸門, 其黃, 明黃, 天黃 등 奇穴 등을 選用하기도 한다⁶⁾.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)에 의해 2009년 발행된 “Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B” Version 4에 따르면, 서양 의학에서 만성 B형 간염의 치료에 일차적으로 선택할 수 있는 경구 복용 항바이러스 약물은 tenofovir와 entecavir이며, cirrhosis로 진행하지 않은 환자에 한해서는 interferon도 일차 선택약으로 사용할 수 있다고 한다²⁾.

Pegylated interferon alfa (pegIFN-α)는 HBV replication을 억제하고 간조직의 병리적 상태를 관해시키는 효과가 있으나, 피하 주사로 투약해야 하는 불편함과 여러 가지 부작용으로 인해 한정된 범위의 환자에게만 사용할 수 있는 단점이 있다. 가장 흔한 부작용은 발열, 오한, 두통, 무력감, 근육통 등이 발생하는 influenza-like illness이며, 사용자의 30~40%에서는 ALT가 상승하는 hepatic flare가 발생하므로, 간경변으로 진행한 환자의 경우 대상 부전 상태에 빠질 수 있다. 그 외에도 정서적 불안정을 유발하여 심한 경우 자살 충동을 일으키기도 하고, 골수억제, 갑상선기능항진 및 저하, 막망변성 등을 일으키기도 한다⁸⁾.

Nucleoside analogue인 lamivudine은 경구로 복용하며 Interferon에 비하여 부작용이 없어, 진행한 간경변 환자에서도 효과적으로 사용할 수 있는 장점이 있는 반면, 내성 변이 바이러스가 쉽게 발생하는데, 1년 투약 시 14~32%의 환자가 내성변이를 일으키고, 5년 투약 시 60~70% 환자에서 내성변이 바이러스가 발생하여 지속적 사용이 어렵다⁹⁻¹³⁾. Adefovir dipivoxil은 이러한 lamivudine 내성변이 바이러스에 대해서도 치료 효과를 나타내는 장점이 있으나, 장기 사용 시는 유사한 문제점이 발생하며, 1, 2, 3, 4, 5년 사용 시 각각 0, 3, 11, 18, 29%의 adefovir에 대한 내성변이가 발생하는 것으로 보고되어 있다¹⁴⁾.

Tenofovir는 2008년 미국에서 만성 B형 간염 치료제로 승인되었으며, adefovir보다 우수한 항바이러스 효과를 가지고 있으나¹⁵⁾, 아직 국내에서는 사용되지 않는다. Entecavir는 lamivudine과 adefovir에 비하여 더 우수한 항바이러스 효과를 지니며^{16,17)},

lamivudine 내성 변이에 대해서도 효과적인 항바이러스 작용을 나타낸다¹⁸⁾. 현재 국내에서는 2006년 5월 한국식품의약품안전청에서 시판 허가를 받아 판매되고 있다. 내성변이 발생을 역시 5년 사용 시 1.2% 정도로 매우 낮은 편이며¹⁹⁾, tenofovir가 국내 시판되지 않기 때문에 결국 만성 B형 간염의 일차 선택약은 entecavir라고 볼 수 있다. 그러나, 비교적 높은 HBV-DNA 음전율과 간기능 검사 정상화 효과에 비하여, HBeAg seroconversion 효과는 뚜렷하지 않고¹⁶⁾, entecavir 역시 lamivudine 내성변이 환자에 대해서는 5년 사용 시 51% 정도의 내성변이가 발생하는 한계점도 있다¹⁹⁾.

이와 같이, 현재는 만족할만한 B형 간염 치료제가 존재하지 않기 때문에, telbivudine, emtricitabine, clevudine 등 같은 새로운 약물의 개발과 평가가 지속적으로 이루어지고 있으며²⁰⁻²²⁾, 대체보완요법에 대한 수요 역시 증가하고 있다. 미국의 경우에서도 만성 간 질환자의 27.3%가 대체보완요법을 사용하고 있다고 하였으며, 16.8%는 herbal medicine을 사용한다고 한다²³⁾.

한편, 중국에서는 전통의학 속에서 보다 효과적인 치료방법을 찾으려는 노력이 활발하게 이루어지고 있으며, 중의학적 치료를 통해서도 HBV-DNA 음전율 및 HBeAg 음전을 측면에서 interferon 또는 lamivudine과 비슷한 효과를 얻을 수 있는 것으로 나타났으며, 특히 중의학적 치료를 interferon이나 lamivudine과 병행하였을 때 ALT의 정상화, HBeAg seroconversion, HBV-DNA 음전율 모두에서 더욱 효과적인 것으로 나타났다⁵⁾.

그러나, 국내의 경우 “한약은 간에 나쁘다”는 교조적 신념이 유포되어있는 현실로 인해, 간질환에 대한 한의학적 치료가 제한되고 있고, 더우기 협진 치료나 이에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있는 상황이다. 특히, entecavir의 경우 도입이 비교적 근래에 이루어져 국내에서 뿐 아니라, 해외에서도 한약과 동시 투여한 증례가 보고된 바가 없었다.

본 환자는 “氣滯濕阻型”에 해당하였으며, 疲勞感과 함께 腹部膨滿感 뚜렷하여 entecavir와 함께 茵陳清肝湯에 厚朴, 陳皮를 가하여 투약하였고, 鍼灸治療 및 스파테라피 병행하였다. 입원 7일경부터 疲勞感 확연하게 호전되는 경향을 보였으며, 입원 14일경까지 전반적 증상 점진적 호전 양상을 보였고, 이 후에도 지속적으로 안정적으로 유지되었다. 입원 23일 간기능 검사 및 HBV-DNA 검사 시행하였으며, HBV-DNA가 치료 전에 비하여 1/1000 이하로 감소한 것을 확인하였다. 충분한 휴식 및 鍼灸治療가 치료 효과를 더욱 증가시켰다고 가정할지라도, entecavir와 茵陳清肝湯이 HBV-DNA 억제에 주된 작용을 하였을 것으로 추정되며, 14개월 간 entecavir를 투약하였음에도 불구하고, 내원 시 HBV-DNA 레벨이 매우 높았던 점을 볼 때, 바이러스 억제에 茵陳清肝湯의 병용 투여가 어느 정도의 기여를 한 것으로 생각된다.

결론

lamivudine 18개월 투약과, entecavir 14개월 투약에도 불구하고

하고 HBV-DNA 억제에 실패한 만성 B 간염 환자에서 23일간의 한양방 협진 치료 후 1000분의 1 이상의 뚜렷한 HBV-DNA 감소를 관찰하였다. 현재로서는 entecavir에 반응하지 않는 환자에 대한 별다른 치료법이 없으며, entecavir와 한약을 동시에 투여한 증례 역시 보고된 적이 없었다. 따라서, 이 증례가 향후 만성 B형 간염 환자에 대한 보다 많은 한양방 협진 치료의 바탕이 되기를 기대하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

참고문헌

1. 신정우 박능화. 만성 B형 간염의 치료. 대한내과학회지 77(3):265-274, 2009.
2. Lok, A.S., McMahon, B.J. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 50(3):661-662, 2009.
3. Chang, T.T., Gish, R.G., de Man, R., et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 354(10):1001-1010, 2006.
4. Tenney, D.J., Rose, R.E., Baldick, C.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*. 49(5):1503-1514, 2009.
5. Zhang, L., Wang, G., Hou, W., Li, P., Dulin, A., Bonkovsky, H.L. Contemporary clinical research of traditional Chinese medicines for chronic hepatitis B in China: an analytical review. *Hepatology*. 51(2):690-698, 2010.
6. 채우석. 동씨기혈집성. 서울, 일지사, pp 251-255, 1997.
7. 전국 한의과대학 간계내과학교수 공저. 간계내과학 4판. 서울, 동양의학연구원, pp 256-290, 2001.
8. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 50(2):227-242, 2009.
9. Dienstag, J.L., Schiff, E.R., Wright, T.L., et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Engl J Med*. 341(17):1256-1263, 1999.
10. Lai, C., Chien, R., Leung, N., et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 339(2):61-68, 1998.
11. Schalm, S.W., Heathcote, J., Cianciara, J., et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*. 46(4):562-568, 2000.
12. Chang, T.T., Lai, C.L., Chien, R.N., et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 19(11):1276-1282, 2004.
13. Lok, A.S., Lai, C.L., Leung, N., et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 125(6):1714-1722, 2003.
14. Hadziyannis, S., Tassopoulos, N., Heathcote, E., et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology*. 131(6):1743-1751, 2006.
15. Marcellin, P., Heathcote, E.J., Buti, M., et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 359(23):2442-2455, 2008.
16. Chang, T.T., Gish, R.G., de Man, R., et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 354(10):1001-1010, 2006.
17. Lai, C.L., Shouval, D., Lok, A.S., et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 354(10):1011-1020, 2006.
18. Sherman, M., Martin, P., Lee, W., et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026). *Gastroenterology*. 130(Suppl 2):A765, 2006.
19. Tenney, D.J., Rose, R.E., Baldick, C.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* 49(5):1503-1514, 2009.
20. Lai, C.L., Gane, E., Liaw, Y.F., et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 357(25):2576-2588, 2007.
21. Lim, S.G., Ng, T.M., Kung, N., et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med*. 166(1):49-56, 2006.
22. Yoo, B.C., Kim, J.H., Chung, Y.H., et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 45(5):1172-1178, 2007.
23. Ferrucci, L.M., Bell, B.P., Dhotre, K.B., Manos, M.M., Terrault, N.A., Zaman, A., Murphy, R.C., Vanness, G.R., Thomas, A.R., Bialek, S.R., Desai, M.M., Sofair, A.N. Complementary and alternative medicine use in chronic liver disease patients. *J Clin Gastroenterol*. 44(2):e40-45, 2010.