

## 만성 B형 간염의 바이러스 유전자형과 라미부딘 내성 돌연변이 및 조직학적 연관성

신정원 · 박기현 · 최태윤 · 진소영 · 김미영 · 전병열 · 박노진 · 김연수<sup>1</sup> · 김 진<sup>2</sup> · 김문정<sup>3</sup> · 이상규<sup>4</sup> · 이동화

순천향대학교 의과대학 임상병리학교실, 내과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 치과대학 구강병리학교실<sup>2</sup>, 대한적십자사 혈액수혈연구원<sup>3</sup>, 단국대학교 의과대학 예방의학교실<sup>4</sup>

### Virus Genotype and Lamivudine Resistant Mutation in Chronic B-Viral Hepatitis and Correlation with Pathologic Findings

Jeong Won Shin, M.D., Ki Hyun Park, M.D., Tae Yoon Choi, M.D., So Young Jin, M.D., Mi Young Kim, M.T.,  
Byung Ryul Jeon, M.D., Rojin Park, M.D., Yun Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jin Kim, M.D.<sup>2</sup>, Moon Jeong Kim, M.D.<sup>3</sup>, Sang Gyu Lee, M.D.<sup>4</sup>,  
and Dong Wha Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Internal Medicine<sup>1</sup>, Soonchunhyang University College of Medicine; Department of Oral Pathology<sup>2</sup>,  
College of Dentistry, Yonsei University; Research Institute of Blood Transfusion<sup>3</sup>, Korean Red Cross, Seoul; and Department of Preventive  
Medicine and Public Health<sup>4</sup>, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

**Background :** Despite significant progress in vaccine and therapeutic regimen, hepatitis B virus (HBV) infection remains one of the major diseases. Long-term use of lamivudine can induce the emergence of drug resistance. TRUGENE™ HBV Genotyping (Visible Genetics Inc., Ga, USA) is an assay that reports the viral genotype and mutations likely to confer resistance to antiviral therapy. In this study, we analyzed HBV genotype and mutations and correlated them with the histologic grade and stage of the liver disease to provide the useful information about the therapy of chronic liver disease.

**Methods :** HBV DNA was isolated from 86 patients with HBV-associated chronic liver diseases and analyzed by TRUGENE™ HBV Genotyping. Histologic grade and stage were correlated with the mutations.

**Results :** HBV genotypes of 86 patients were all C (100%). Mutations associated with lamivudine resistance were detected in 10 patients (11.6%) and M204I (YIDD) mutant was the most common. Unknown mutation such as L180F was also detected. Statistical analysis showed that the number of coding changes at HBsAg region was significantly correlated with the lobular activity ( $P=0.01$ ).

**Conclusions :** All patients were genotype C and lamivudine resistant mutations were detected in 11.6%. L180F mutation, not known previously, was detected in one case. Number of coding changes at HBsAg region was significantly correlated with the lobular activity. It was considered that follow-up studies about the clinical significance of coding changes in HBsAg are needed, and that a further study such as *in vitro* transfection is necessary to confirm the possibility of a novel mutation of L180F. (*Korean J Lab Med* 2004; 24: 198-202)

**Key Words :** HBV genotyping, Lamivudine resistant mutation, Histologic grade and stage

## 서론

접 수 : 2004년 2월 18일      접수번호 : KJLM1739  
수정본접수 : 2004년 4월 8일  
교신저자 : 이 동 화  
우 140-743 서울시 용산구 한남동 657  
순천향대학교병원 병리과  
전화 : 02-709-9422, Fax : 02-790-5820  
E-mail : pathol@hosp.sch.ac.kr

B형 간염 백신 및 치료 방법의 많은 발전에도 불구하고 아직까지 전 세계적으로 약 3억의 인구가 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus, 이하 HBV)에 감염되어 있으며, 이 중 300만명 이상이 간경변증이나 간암 등의 만성간질환으로 전환되고 있다[1]. 우리나라에서는 간질환이 사고사를 제외한 성인 사망의 원인 중 4위를

차지하고 있는데, 특히 HBV가 이러한 간질환의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다[2].

HBV는 *Hepadnaviridae*에 속하는 DNA 바이러스로서, 약 3.2 kb의 염기로 구성된 불완전한 이중 나선 바이러스이다. 이는 4개의 해독틀(open reading frame)인 pre-core/core, pre-S/S, P 및 X 유전자로 이루어져 있으며, 이들로부터 각각 e 항원, core 항원, s 항원, DNA 중합효소 및 X 단백질이 합성된다[3]. HBV 복제는 바이러스의 중합효소 또는 P 단백질의 효소 활성에 의해 이루어지고, 중합효소는 각각 역전사효소(reverse transcriptase, 이하 RT)와 리보뉴클리아제 활성을 갖는 영역을 포함한다. RT 영역은 다른 바이러스 중합효소와의 유사성 정도에 따라 다시 A부터 F까지의 기능적 영역으로 분류되며, HBV 유전자 내에서 바이러스 P 단백을 코드화하는 부위는 바이러스의 구조 단백질 역시 코드화하게 된다[2-4].

HBV 감염에 의한 만성간질환의 치료에는 뉴클레오사이드 유도체인 라미부딘이 주로 사용되고 있는데, 이는 HBV 역전사 효소에 경쟁적으로 작용하여 DNA 합성을 단절시킴으로써 바이러스의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다[5, 6]. 라미부딘은 성별, 연령, 감염 경로, 다른 항바이러스제 치료 유무, HBV DNA 수치, 간질환의 정도 등 치료 전 환자 상태에 크게 영향을 받지 않고 좋은 반응을 나타내는 것으로 알려져 있으나 치료 기간이 길어질수록 라미부딘에 내성을 갖는 변이형 바이러스가 출현할 확률이 높아지게 되며, 이러한 라미부딘 내성은 HBV 역전사효소 내의 YMDD motif (아미노산 549-552)의 점돌연변이가 주원인으로 밝혀져 있다[7]. TRUGENE™ HBV Genotyping (Visible Genetics Inc., GA, USA)은 HBV 바이러스의 RT 유전자와 HBsAg의 중심부위(S 유전자)를 코드화하는 부위의 염기서열을 분석함으로써 유전자형과 유전자 돌연변이를 검출할 수 있는 키트로서, HBV 유전자형과 라미부딘 내성 여부를 동시에 분석할 수 있는 장점이 있다.

본 연구에서는 임상양상 및 간조직검사로 HBV 감염에 의한 만성간질환 진단을 받은 환자를 대상으로 TRUGENE™ HBV Genotyping을 이용하여 HBV 유전자형과 돌연변이 유형을 분석하고 이를 간질환의 조직학적 등급과 연관시킴으로써, 향후 HBV 감염에 의한 만성간질환 환자의 치료에 유용한 정보를 제공하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1999년부터 2002년까지 순천향대학교병원 소화기내과에 내원하여 병력, 혈청학적 검사 및 간조직검사로 HBV 감염에 의한 만성간질환으로 진단된 환자 86예를 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) HBV DNA 분리 및 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 시행

QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Inc., CA, USA)를 사용하여 환자 혈청으로부터 DNA를 분리하였으며, PCR은 TRUGENE™ HBV Genotyping (Visible Genetics Inc., GA, USA) 키트 내에 포함되어 있는 시약들을 제조사의 지시대로 혼합한 후, PTC-200 Peltier Thermal Cycler (MJ Research Inc., MA, USA)로 시행하였다.

#### 2) CLIP sequencing 및 전기영동

두개의 다른 염료로 표지된 시발체(Cy<sup>TM5</sup>와 Cy<sup>5.5</sup>)를 이용하여 제조사의 지시대로 cycling을 시행하였으며, 전기영동은 젤 온도 60°C, 전압 2,000 V, 레이저 동력 50%, 샘플링 간격 0.5초로 맞추어 70분간 시행하였다.

#### 3) 유전자형 및 돌연변이 분석

GeneObjects™ 3.2 소프트웨어의 OpenGene™ DNA Sequencing System을 이용하여 환자 검체로부터 얻어진 염기서열을 TRUGENE™ HBV GeneLibrarian의 A부터 G 유전자형의 염기서열과 비교하였다. 돌연변이 양상은 3가지로 분류하였으며, 각각 라미부딘 내성을 유발하는 것으로 입증된 돌연변이(published mutation, 이하 P 변이), 약제 내성을 유발하는 것으로 알려진 유전자 부위에서 염기서열 변화가 관찰되었지만 내성 유발 여부가 입증되지 않은 돌연변이(unpublished coding changes at published sites, 이하 U 변이), 그리고 약제에 대한 내성을 유발하는 것으로 알려진 유전자 부위가 아닌 다른 부위에서의 돌연변이(coding changes not at published sites, 이하 C 변이)이었다.

#### 4) 간조직내 염증활성 등급과 섬유화 단계 평가 및 돌연변이 양상과의 상관성 분석

만성 간염의 조직학적 활성도는 대한병리학회 소화기병리연구회에서 제안한 만성 간염 활성도 및 병의 진행 정도에 따른 분류체계[8]에 따라 판정하였다. 조직학적 등급과 돌연변이 양상 간의 상관성을 보기 위해 P, U, C 변이 각각에서의 간소엽 내 염증활성도, 문맥-문맥주변부 염증활성도와 섬유화정도를 카이제곱검정을 이용하여 윈도우용 통계 프로그램(SPSSwin, version 11.5)으로 분석하였으며, *P* 값 0.05 미만을 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 특성

대상 환자 86예의 성별은 남자 62예, 여자 24예이었으며, 연령

Table 1. Mutation profiles of coding changes at published sites

Mutation profiles	Coding changes	No. of patients
Published mutations (N=6)	RT 610(ATG)M204I(ATT)	2
	RT 538(CTG)L180M(ATG)	1
	RT 619(GTG)V207I(ATT)	1
	RT 538(CTG)L180M(ATG) and RT 610(ATG)M204I(ATT)	1
	RT 538(CTG)L180M(ATG) and RT 610(ATG)M204V(GTG)	1
	Unpublished coding changes at published sites (N=10)	SA 433(GGA)G145?(GG-)
SA 433(GGA)G145E(GAA)		2
SA 433(GGA)G145A(GCA)		1
RT 538(CTG)L180X(TAG)		1
RT 517(GTG)V173?(GT-) and RT 538(CTG)L180?(CT-)		1
RT 610(ATG)M204?(--) and RT 619(GTG)V207?(--)		1
Published mutations and unpublished coding changes at published sites (N=4)	P: RT 610(ATG)M204I(ATT) and U: SA 433(GGA)G145?(GG-)	1
	P: RT 517(GTG)V173L(TTG) and U: RT 538(CTG)L180F(TTT)	1
	P: RT 610(ATG)M204I(ATT) and U: RT 517(GTG)V173M(ATG)	1
	P: RT 538(CTG)L180M(ATG), RT 610(ATG)M204V(GTG) and U: SA 433(GGA)G145?(GG-)	1

P, Published mutations; U, Unpublished coding changes at published sites.

별로는 남자가 18-65세(평균 35세), 여자는 21-59세(평균 38세)이었다. 진단별로는 만성 B형 간염이 75예로 가장 많았고 대결절형 간경변증이 7예, 혼합결절형 간경변증이 2예, 간경변증과 동반된 이형성결절 1예, 그리고 무증상 만성 보유자가 1예이었다.

## 2. HBV 유전자형 및 돌연변이 양상 분석

대상 환자 86예의 HBV 유전자형은 모두 C형이었으며, TRU-GENE™ HBV GeneLibrarian의 C\_consensus와 82.9-97.6%의 유사성을 보였다.

P 변이는 6예(7.0%), U 변이는 10예(11.6%)에서 관찰되었으며, 4예(4.7%)에서는 P와 U 변이가 모두 관찰되었다(Table 1). C 변이는 86예 모두에서 관찰되었는데, 이 중 RT 유전자 부위에서는 787 (GAA) E263에서의 변화가 48예(55.8%)로 가장 많았고, S 유전자 부위에서는 325 (CTA) L109의 변화가 41예(47.7%)로 가장 많았다.

## 3. 돌연변이 양상과 조직학적 등급과의 상관성 분석

P 변이가 관찰되었던 환자 10예(P, 6예; P+U, 4예)와 돌연변이가 관찰되지 않았던 나머지 76예의 조직학적 등급의 차이가 있는지를 보기 위해 간소염 염증 활성도, 문맥-문맥 주변부 염증 활

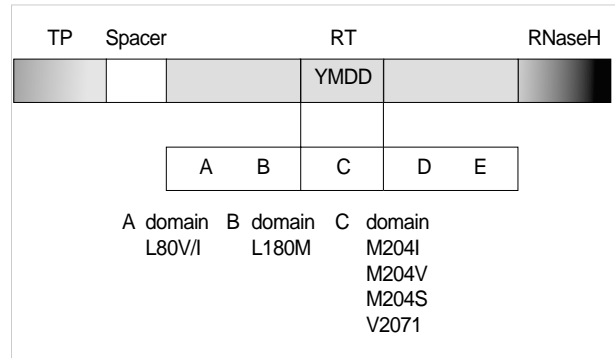


Fig. 1. Mutations associated with lamivudine resistance in HBV Pol region.

성도 및 섬유화 등급 각 항목에 대하여 두 군 간에 카이제곱검정을 시행한 결과  $P$  값이 각각 0.15, 0.41, 0.76으로 유의한 차이가 없었다. 대상 환자 86예를 P, U, C 변이로 나누어 세 군 간의 조직학적 등급을 비교하였을 때 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다. C 변이에 해당하는 염기서열 변화는 대상 환자 모두에서 관찰되었고 한 환자에서 최대 63개까지도 관찰되었는데, 이를 RT와 S 유전자 부위 각각에서의 염기서열 변화수로 나누어 조직학적 활성도와와의 상관성을 분석해 본 결과, S 유전자 부위에서의 염기서열 변화수가 많을수록 간소염 내 염증활성도의 등급이 높게 나타났다( $P=0.01$ ).

## 고찰

HBV 감염과 연관된 간손상은 주로 면역 기전에 의해 매개되며, 이러한 면역 반응은 감염시 연령, 숙주의 HLA형 및 바이러스의 유전적 다양성 등에 의해 영향을 받는다[9].

HBV는 표면항원의 S 유전자 코돈 122, 145, 160번의 아미노산에 의하여 항원결정기가 결정되어 d/y, 공통 a 및 w/r형으로 분류되는 혈청형[10]과 염기서열에 의한 유전자형으로 구분된다. 최근에는 유전자형에 따른 분류가 역학적 연구나 B형 간염 유행시 감염원 추적 등에 유용한 것으로 알려짐에 따라, 혈청형보다 많이 이용되고 있다[11]. Okamoto 등[11]은 유전자형을 A-D까지 4개의 군으로 구분하였고 이 후 E, F 및 G형이 추가되었다[12]. 유전자형은 지역에 따라 그 분포에 차이가 있는데[13], 우리나라 만성 B형 간염 환자들을 대상으로 한 보고에서는 이 등[14]이 서울, 경기 지역 환자 214명의 유전자형을 분석한 결과 대상 환자의 99.5%가 C형, 0.5%가 A형이었다고 하였고, 조 등[15]의 연구에서는 대상 환자의 96.3%가 C형이었고, 3.7%는 B형이었다. 본 연구의 결과도 국내 HBV 유전자형의 대부분이 C형이라는 기존의 보고들과 일치하였다.

만성 B형 간염의 치료제로 과거에는 알파-인터페론이 사용되었으나 부작용이 심하여 투여 중단율이 높고 치료 효과도 낮아서 일

반적으로 사용하기 어려웠다[16]. 라미부딘((-)- $\beta$ -L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine, 3TC)은 HBV의 DNA 중합효소의 활성도를 강력하게 억제하여 바이러스 증식을 억제함으로써 높은 치료 효과를 나타내는 것으로 보고되면서, 현재 만성활동성 B형 간염의 일차 치료약제로 널리 사용되고 있다[17, 18]. 그러나, 6개월 이상 치료를 받은 만성 B형 간염 환자들 중 라미부딘에 대하여 저항성을 보이며 HBV DNA와 ALT가 재상승하는 환자들이 출현하였고, 이 환자들에서 HBV 중합효소 C 영역의 YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate amino acid) motif 내 552번 아미노산인 메티오닌이 아이소류신으로 치환되거나('M-to-I', YIDD 돌연변이체) 또는 발린으로 치환('M-to-V', YVDD 돌연변이체) 된다는 사실이 발견되었다[7]. 라미부딘 내성 발생률은 1년 치료 후 14-32%, 2년 후 38%, 3년 후 49%, 4년 후 66%로 보고되고 있으며[17], 우리나라의 경우 김 등[18]이 1년 치료 후 5%, 18개월 치료 후 24%, 2년 치료 후 47%로 보고하였다. 본 연구에서는 11.6%에서 라미부딘 내성과 관련된 돌연변이가 관찰되었으며, 이들의 라미부딘 투여 기간은 1-49개월이었다.

TRUGENE™ HBV Genotyping은 HBsAg의 101부터 237번째 아미노산과 RT/Pol 부위의 99부터 280번째까지의 아미노산에 관한 정보를 포함하여 이들 부위에서의 모든 돌연변이와 유전자 다형성을 검출함으로써 HBV 유전자형과 약제 내성을 유발할 수 있는 돌연변이를 동시에 분석할 수 있는 장점이 있다. 또한 2001년 Stuyver 등[19]이 제안한 rt 영역 번호체계를 따름으로써 HBV 유전자형에 관계없이 보다 표준화된 방법으로 번호매김을 할 수 있다. 검출되는 돌연변이는 HBV 중합효소 A 영역의 L80V/I, B 영역의 L180M, 그리고 C 영역의 M204I, M204V, M204S 및 V207I인데(Fig. 1), 이 중 L180M은 기존에 보고되었던 아미노산 528, 526, 515 또는 525의 변화에 해당하며, M204V/I는 아미노산 552, 550, 539 또는 549의 변화에 해당한다. 본 연구에서 P 변이가 관찰된 환자 중에서는 M204I (YIDD) 변이형이 가장 많았다. 서양의 보고에서는 M204V (YVDD) 변이형이 90% 이상에서 관찰된다고 하였으나, 동양에서는 M204I (YIDD) 변이형이 약 60%로 더 호발하는 것으로 알려져 있다[20]. 한편 L180M 변이형은 4예 중 3예에서 다른 변이형과 동반되어 있어 L180M이 대부분 YMDD motif 변이형과 동반된다는 보고[20]와 같은 결과를 보였다. 그밖에 V173L은 라미부딘 및 famciclovir에 대한 내성을 유발하는 변이형으로서 *in vitro*에서 바이러스 복제를 증진시키는 것으로 알려져 있다[21]. U 변이 중에서는 S 유전자 부위 145번째 아미노산인 글라이신의 변이가 가장 많았는데, 과거에는 HBsAg의 "a" 결정기에서의 아미노산 치환이 주로 간염백신을 맞은 어린이에서 발견되는 것으로 알려졌으나, Seddigh-Tonekaboni 등[22]은 항-HBc 양성인 헌혈자와 인터페론 치료에 내성을 보이는 간질환 환자에서도 이러한 치환이 관찰된다고 하였으며, Santantonio 등[23]은 장기간 HBIG 치료를 받은 간이식 환자 중 HBV 재감염이 발생하였던 환자에서 모두 G145A 변이가 관찰되었다고 하였다. RT 부위 180번 아미노산인 류신이 페닐알

라닌으로 치환된 L180F는 새로운 돌연변이일 가능성이 있으나 이 변이가 관찰된 예에서 P 변이인 V173L이 동반되어 있어 그 임상적 의의를 확실히 구분하기가 힘들었다. 따라서 이에 대해서는 향후 핵산전달감염시험(*in vitro* transfection study) 등을 통하여 새로운 돌연변이일 가능성을 조사해야 할 것으로 생각한다.

만성 B형 간염 치료의 궁극적 목표는 바이러스를 제거하고 간세포 염증 및 간섬유화를 치료하여 간경변증으로의 진행을 방지하는 것이므로, 라미부딘 치료시 조직학적 간내 염증 및 간섬유화 정도는 환자의 예후와 밀접한 연관이 있다[24]. Lai 등[25]은 라미부딘 1년 치료 후 조직학적으로 50%의 환자에서 간내 염증 소견이 호전되었다고 하였으며, 정 등[24]은 3년간 라미부딘을 투여한 후 간의 조직학적 변화를 관찰한 결과 문맥과 문맥 주변부 염증 활성도가 통계적으로 유의하게 호전되었다고 하였다. 그러나 이들 연구에서는 HBV DNA breakthrough가 없었던 환자들을 대상으로 하였기 때문에 YMDD 돌연변이군에 대한 조직학적 결과는 정확히 알 수 없었다. 본 연구에서는 염증 활성도와 섬유화 등급 모두 돌연변이 여부에 따른 통계학적 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 이는 한 시점에서의 조직학적 활성도와 돌연변이 양상을 비교한 결과이기 때문에, 앞으로 라미부딘 치료 과정 중 조직학적 활성도와 돌연변이 양상의 변화 여부에 대한 추적 조사가 필요하며, S 유전자 염기서열 변화의 임상적 의의에 관한 추가적인 연구 역시 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

**배경 :** 간염 백신 및 치료 방법의 많은 발전에도 불구하고 아직까지 HBV 감염은 세계적으로 주요한 질환 중 하나이다. 라미부딘은 HBV 복제를 억제함으로써 임상적으로나 조직학적으로 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으나 치료 기간이 길어질수록 이 약제에 내성을 갖는 변이형 바이러스가 출현할 확률이 높아지게 된다. TRUGENE™ HBV Genotyping (Visible Genetics Inc., Ga, USA)는 HBV의 유전자형과 돌연변이를 검출하는 키트로서, 유전자형과 라미부딘 내성 여부를 동시에 분석할 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서는 만성 B형 간염의 HBV 유전자형과 돌연변이 유형을 간질환의 조직학적 등급과 연관지어 분석함으로써 향후 치료에 유용한 정보를 제공하고자 하였다.

**방법 :** 임상양상 및 간조직검사로 만성 B형 간염 진단을 받은 환자 86명을 대상으로 TRUGENE™ HBV Genotyping을 이용하여 HBV 유전자형과 돌연변이 유형을 분석하였으며, 이를 조직학적 등급과 연관지어 분석하였다.

**결과 :** 대상 환자 86예의 HBV 유전자형은 모두 C형이었으며, 라미부딘 내성 돌연변이는 10예(11.6%)에서 관찰되었고 이 중 M204I (YIDD) 변이형이 가장 많았다. 라미부딘 등 약제 내성을 유발하는 유전자 부위에서의 염기서열 변이가 기존에 보고된 변이와 다른 경우는 14예(16.3%)에서 관찰되었으며, 새로운 돌연변이

일 가능성이 있는 L180F가 1예에서 검출되었다. 그밖에 S 유전자 부위에서의 염기서열 변화수가 많을수록 간소엽 염증활성도의 등급이 높게 나타났다( $P=0.01$ ).

**결론:** 대상 환자들의 유전자형은 모두 C형이었고, 라미부딘 내성 돌연변이는 11.6%에서 관찰되었으며 기존에 보고되지 않았던 염기변화인 L180F가 1예에서 검출되었다. 또한 S 유전자 부위에서의 염기서열 변화수가 많을수록 간소엽 염증활성도 등급이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 앞으로 S 유전자 염기서열 변화의 임상적 의의에 관한 추가적인 연구가 필요하며, 핵산전달감염 시험 등을 통하여 L180F가 바이러스 증식에 영향을 미치는지 여부를 확인해야 할 것으로 생각한다.

### 참고문헌

- Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8(Suppl): 18-20.
- 주광로, 방성조, 송병철, 윤광희, 주연호, 양수현 등. 1990년대 후반 한국 성인의 B형 간염 바이러스 표지자 보유 양상. 건강검진 수검자 70,347명의 성적 조사. *대한소화기학회지* 1999; 33: 642-52.
- Ganem D and Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B viruses. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 651-93.
- Junker-Niepmann M, Bartenschlager R, Schaller H. A short cis-acting sequence is required for hepatitis B virus pregenome encapsidation and sufficient for packing of foreign RNA. *EMBO J* 1990; 9: 3389-96.
- Chang CN, Skalski V, Zhou JH, Cheng YC. Biochemical pharmacology of (+) and (-) 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine as antihepatitis B virus agents. *J Biol Chem* 1997; 267: 22414-20.
- 박능화, 주광로, 김도하. B형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환에서 라미부딘의 치료 효과. *대한간학회지* 2001; 7: 77-89.
- Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-take-over by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711-6.
- 박능년, 김호근, 전재윤, 박재복, 손진희, 양승하 등. 만성간염의 등급체계 -대한병리학회 소화기병리연구회 시안-대한병리학회지 1999; 33: 337-46.
- Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262: 369-70.
- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewingnjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69: 2575-83.
- Lindh M, Gonzalez JE, Norkrans G, Horal P. Genotyping of hepatitis B virus by restriction pattern analysis of a pre-S amplicon. *J Virol Methods* 1998; 72: 163-74.
- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67-74.
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnus LO. Genotype F prevails in HBV infected patients of hispanic origin in Central America and may carry the precore stop mutant. *J Med Virol* 1997; 51: 305-12.
- 이승환, 한성희, 조승철, 노병주, 손주현, 김덕언 등. 한국인 만성 B형 간염 바이러스 감염에서 B형 간염 바이러스 유전자형의 분포. *대한간학회지* 2001; 7: 373-80.
- 조일현, 송정엽, 김덕기, 임홍석, 신승수, 김원석 등. 만성 B형 간염환자에서 B형 간염 바이러스 유전자형의 빈도. *대한간학회지* 2001; 4: 381-6.
- Lai CL and Yuen MF. Profound suppression of hepatitis B virus replication with lamivudine. *J Med Virol* 2000; 61: 367-73.
- 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.
- 김광희, 엄순호, 류호상. 만성 B형 바이러스성 간질환에서 라미부딘의 효과. *대한간학회지* 1999; 5: 97-104.
- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33: 751-7.
- 김선숙, 장문기, 주기탁, 박동균, 권오상, 구양서 등. 만성 B형 간질환에서 라미부딘 내성의 임상적, 바이러스적 특성. *대한간학회지* 2002; 4: 405-17.
- Delaney WE 4th, Yang H, Westland CE, Das K, Arnold E, Gibbs CS, et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J Virol* 2003; 77: 11833-41.
- Seddigh-Tonekaboni S, Lim WL, Young B, Hou JL, Waters J, Luo KX, et al. Hepatitis B surface antigen variants in vaccinees, blood donors and an interferon-treated patient. *J Viral Hepatol* 2001; 8: 154-8.
- Santantonio T, Gunther S, Sterneck M, Rendina M, Messner M, Launois B, et al. Liver graft infection by HBV S-gene mutants in transplant patients receiving long-term HBIg prophylaxis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1848-54.
- 정은선, 김병기, 정규원, 배시현, 선희식, 박두호 등. 만성 B형 간염 환자에서 3년간 라미부딘 투여 후 간의 조직학적 변화. *대한소화기학회지* 2003; 41: 204-10.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.