

만성 간염의 치료

한림대학교 의과대학 내과학교실

유 재 영

Treatment of chronic hepatitis

Jae Young Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University

우리나라에서의 만성 간염은 대부분 B형 및 C형 간염 바이러스에 의해 발생되며 일부 환자에서 자가 면역성 간염이 발생되고 있다. 이들 질환은 간 경변증 및 간암으로의 진행이 많아 반드시 치료해야 하는 질환이지만 아직 효과적인 방법이 개발되지 않고 있는 실정이다. 자가면역성 간염은 면역조절제로 치료가 가능하지만 바이러스 간염의 치료는 면역 조절제와 항 바이러스제가 모두 시도되고 있으나 아직 만족할만한 효과가 나타나지 않고 있다. 항 바이러스제는 현재는 인터페론과 경구 투여제인 nucleoside(tide) analogue 계열의 약제만이 유효하다고 알려져 있다. B형 간염에 대한 항 바이러스제를 이용한 치료는 오래전부터 여러 약제들이 사용되었으나 기대하던 만큼의 효과가 나타나지 않았고 부작용이 심해 현재는 인터페론이 가장 먼저 인정된 약제이다. 그러나 1990년대 이후 nucleoside analogue 계열의 약제에 대한 연구가 활발해지면서 몇 가지 약제들의 효과가 입증되기 시작하였다. 대표적인 면역조절제인 부신피질 호르몬제(스테로이드)는 장기 투여시 오히려 환자의 생존율을 낮춘다고 보고된 이래 현재는 거의 사용되지 않고 있으나 일부에서는 단기간의 호르몬제 투여후 인터페론을 투여하는 스테로이드 일탈요법도 시도되었으나 인터페론 단독치료보다 유의한 효과가 입증되지 않았으며 몇 가지 새로운 면역 조절제들이 임상시험중이다. C형 간염의 치료는 바이러스 발견 이전부터 인터페론이 시도되고 있으나 아직 만족할 만한 효과가 나타나지 않고 있어 현재로서는 경구용 항 바이러스제인 ribavirin과의 복합요법이 권장되고 있다. 본란에서는 B 및 C형 간염에 대한 항 바이러스 치료에 대해 살펴 보고자 한다.

B형 간염

1. 인터페론

인터페론은 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 간염 치료제이다. 인터페론은 3가지 성분(알파, 베타, 감마)으로 나누어지며 이중 감마 인터페론은 단독투여를 해도 또는 다른 인터페론과의 복합투여를 해도 효과가 없다고 알려져 있으며 일본에서 개발된 베타 인터페론도 알파에 비해 효과가 떨어지며 정맥주사를 해야하는 단점 등으로 인해 현재는 알파만이 거의 유일하게 사용되고 있다. 미국이나 유럽지역에서는 인터페론 투여시 HBeAg 음전율을 30-40%로 보고하고 있으며^{1, 1)} 혈청

Table 1. Classifications of therapeutic approaches to hepatitis B

- | |
|--|
| 1. Antiviral |
| a. Interferon |
| b. Nucleoside analogues |
| c. Targeted antiviral agents |
| 2. Immunomodulatory |
| a. Steroid withdrawal |
| b. Vaccine therapy |
| 1) Core peptide |
| 2) Viral DNA |
| c. Cytokine(rHU, IL-12) |
| d. Autologous lymphocyte activation |
| e. Adoptive immunity transfer |
| f. Monoclonal Ab to HBsAg |
| 3. Molecular |
| a. Anti-sense nucleotides, defective viral particles |
| b. Ribozymes to HBV-RNA |

HBsAg의 음전율도 약 6%에서 보고하고 있으나^{5,6)} 그러나 국내에서의 효과는 HBeAg 음전율에서는 외국과 비슷하게 30-40%이나^{7,8)} HBsAg 음전율은 매우 낮다. 이러한 효과의 차이는 그 원인이 완전히 밝혀지지는 않았으나 한국인과 서구인의 B형 간염의 자연병력의 차이와도 연관된다고 보고 있다. 현재까지 알파 인터페론 치료로 더 좋은 반응이 기대되는 환자군에 대한 요약은 table 1에 제시하였다. 이중에서도 치료전의 ALT치와 HBV-DNA level이 가장 중요하다고 알려져 있다. 특히 치료시작 2-3개월 후에 급성 간염과 같은 양상으로 ALT치가 심하게 상승되는 환자에서는 약 60%에서 효과가 기대되고 있다. 그러나 인터페론치료는 전체적으로 기대보다는 효과가 낮고 상당수의 환자에서 투약중단시 재발한다는 문제점을 갖고 있다. 인터페론 치료후 간염 발생을 조장할 수 있다는 논란도 있었으나 그러나 몇몇 연구결과에서는 인터페론 투여 환자에서 암 발생이 감소된다고 하며⁹⁾ 국내에서도 이와 유사한 보고들이 있다. 또한 국내의 많은 보고들에서 사용한 용량이 서구인에 비해 약 1/2-1/3에 불과해서 치료효과 판정을 객관적으로 다시 정립해야 하는 문제도 검토되어야 할 것이다.

Table 2. 인터페론 치료에 효과가 있을 것으로 기대되는 환자들

1. HBeAg 양성, low level of HBV-DNA
2. 혈청 ALT가 증가되어 있는 경우
3. 면역기능에 이상이 없는 환자
4. 성인 감염된 환자
5. 대상성 간 질환 환자
6. 조직학적으로 심한 만성 간염

Table 3. Relative contraindications to Interferon(B, C형)

1. 심한 우울증 환자
2. 비 대상성 간질환 환자
3. 자가면역성 간염 및 갑상선 기능항진증 환자
4. 관상동맥 질환 환자
5. 신장 이식환자
6. 임신중인 산모
7. 간질환자
8. 약제를 병용하는 환자: Sho-saiko-to/한약제

2. 다른 항바이러스제

인터페론이외에 사용되었던 acyclovir나 adenine

arabioside는 B형 간염에 효과가 없다고 알려졌으며 가장 먼저 시도된 nucleoside analogue 계열 약제인 fialuridine 또한 효과가 없다.

3. Nucleoside analogues

최근의 많은 연구결과 AIDS 치료목적으로 사용된 몇 가지 경구용 nucleoside analogue 계열의 약제가 특히 혈청 HBV-DNA를 현저히 감소시킨다고 보고된 이후 임상에서 광범위하게 연구되고 있다. 이들 약제의 장점은 경구 투여제이며 부작용이 비교적 적고 장기간 투여가 가능하다는데 있다. 특히 초기에 시도되었다가 폐기된 fialulidine제제와는 달리 세포내의 mitochondria에 영향을 끼치지 않아 안전하다고 알려져 있다.

- 1) Lamivudine
- 2) Adefovir
- 3) lobucavir
- 4) Famciclovir
- 5) ganciclovir: 주사제

1) Lamivudine

이 약제는 deoxycytidine analogue 계열로서 2'3'-dideoxy-3'thiacytidine(3-TC) 라는 화학명을 가지며 HIV의 reverse transcriptase의 강력한 억제제로 개발되었으며 임상 실험결과 심각한 부작용을 일으키지 않으면서 HBV-DNA를 효과적으로 억제하는 작용이 있다고 확인되어^{10,11)} 미국 FDA에서 치료제로서 승인되었으며 최근 우리나라에서도 제3상 임상시험이 종료되어 시판이 허용되었다. 반감기가 17-19시간이며 1일 1회 투여로 HBV에 대해 충분한 항 바이러스 작용을 나타낸다. 이 약제는 HBeAg, HBV-DNA 양성인 만성 간염, HBeAg 음성이나 HBV-DNA 양성인 만성 간염 및 간 이식대상인 비대상성 간 질환 환자에서 모두 적용이 된다. 그러나 외국의 경우 뿐 아니라 국내에서 3개월 투여한 제3상 임상연구에서도 투여 기간중에는 혈중 HBV-DNA를 효과적으로 억제하나 투여중단후 대부분의 환자에서 HBV-DNA가 재 출현하여 지속적인 투여가 필요하다고 확인되었다. 따라서 아직 권장되는 투여 기간이 정해지지 않았으며 최소 1년 이상 투여해야 한다. 최근의 결과에서는 투여후 HBeAg이 소실되어 anti-HBe가 생성된 환자에서 재발율이 떨어지며 HBeAg이 음성인 환자에서 재발율이 낮다고 하였다. 중요한 점은 인터페론과는

달리 이 약제는 인종에 관계없이, 바이러스의 감염경로에 관계없이, 또한 precore mutant type에도 유효하며¹²⁾ 특히 간조직의 케사 및 염증조건을 감소시키며 섬유화로 진행하는 것을 억제한다는 사실이다. 그러나 1년 치료시 14%, 2년 치료시 34%, 3년 치료시 49%의 환자에서 바이러스의 변이(YMDD mutation)가 일어난다고 보고되고 있으며¹³⁻¹⁷⁾ 이러한 변이는 국내의 임상연구에서도 확인되었다. 바이러스의 변이는 치료효과를 저하시키는데 변이로 인한 영향은 더 장기간 추적관찰이 필요할 것이다. 이를 해결하기 위한 다른 약제와의 병용 투여방법도 현재 연구중이며 특히 인터페론과의 병용을 시도하고는 있으나 아직 더 유효하다는 보고는 없다. 그러나 1일 1회 100mg을 경구로 투여하는 편리한 점이 있으며 가장 많이 임상시험이 이루어진 nucleoside analogue 계열의 약제로 알려져 있다¹⁷⁾ 다만 이 약제는 현재까지의 장기간의 임상연구에서도 투여환자의 30-40%의 환자에서만이 효과가 있다고 보고되고 있어 이 약제에 대한 지나친 과신은 하지 말아야 할 것이며 더 많은 임상연구를 통한 치료대상자 선정기준을 마련하는 것이 먼저 필요할 것이다.

2) Adefovir

가장 최근에 개발된 약제로서 hepadna virus, HIV 및 herpes virus에 대한 치료제로 개발되었으며 lamivudine과는 달리 nucleotide analogue 계열의 약제로서 활성화되기 위해서 nucleoside kinase enzyme이 필요하지 않으며 따라서 더 강력한 항 바이러스 효과를 갖는다. 이 약제는 lamivudine 투여로 발생하는 YMDD mutation 경우에도 효과가 있으며 동물실험에서는 간외에 존재하는 HBV-DNA를 감소시킨다고 알려져 있으나 현재 임상시험이 계속되고 있으며 가장 문제가 되는 것은 신장독성 부작용이다(약 37%).

3) Lobucavir: Guanoside analogue

4) Farnidovir

synthetic acyclic guanine 유도체로서 바이러스 DNA합성을 방해하는 약제이며 항 바이러스제인 penciclovir의 전구형이다. 급성 herpes zoster와 재발성 genital herpes 치료약제로 사용되었다. 이들 약제는 직접 viral DNA에 작용하여 바이러스의 증식을 막는 작용

을 갖으며 현재까지 만성 B형 간염에서의 치료효과에 대한 보고는 많지 않으나 다만 라미부딘과의 비교임상에서 치료효과가 낮았으며 다른 보고에서는 HBV-DNA를 효과적으로 억제하며 부작용도 별로 없다고 하였다. 또한 비대칭성 환자에 대한 치료효과도 보고된 바 있다. 다만 경구로 투여하지만 1일 3회 투여해야 하며 가격이 매우 비싼 단점을 갖고 있다.

면역조절제

1. prednisone

스테로이드는 단독 투여시 임상증상의 개선을 일시적으로 일으키나 투약 중단시 심한 재발을 일으켜 현재는 사용하지 않는 약제로 인식되고 있다. 인터페론의 개발 이후 스테로이드 이탈후 인터페론 투여를 하면 HBeAg의 혈청전환을 더 촉진한다는 보고가 국내외에 있었으나¹⁸⁾ 이 방법은 더 이상 검증되지 않고 있다.

2. 다른 면역 조절제

스테로이드 이외에 시도된 약제로는 interleukin-2나 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)등이 있으나 모두 유의한 효과를 나타내지 못하고 있으며 다만 thymosin-alpha-1이 유효하다는 보고가 있다. B형 간염백신투여가 일부 B형 간염환자에서 유효하다는 France에서의 보고가 있었으나 더 많은 증례를 대상으로 한 검토가 필요하다. 현재 연구중인 조절제는;

1) Core peptide vaccine

core peptide specific cytolytic T lymphocyte(CTL)를 증강시키는데 필요한 IL-2 생성을 목적으로 사용한다. 6주 간격으로 수차례 피하주사하면 CTL 반응이 증강되어 혈청 ALT치는 증가하나 HBV-DNA는 감소된다. 그러나 healthy HBsAg carrier에서만 효과가 입증되었으며 더 많은 연구가 필요하다.

2) Recombinant human IL-12

Th2 임파구에는 억제 작용을, Th1 임파구에는 자극 작용을 일으켜 transgenic mouse에서 HBV gene 표현을 억제하여 CTL 반응과 자연살해세포생성을 증가시킨다. 현재 제1, 제2 임상실험이 진행중이다.

3) Hepagene

Pre-S1과 Pre-S2 sequence를 갖고 있다.

Summary of Interferon Therapy in Chronic hepatitis B

1. 인터페론의 반응률은 30-40%이며 인터페론의 종류와는 무관하다.

2. 권장용량은 4개월간 매일 5MU 또는 주 3회 10MU이며 고용량이 저용량보다 더 유효하다.

3. 치료도중에 일시적으로 ALT치가 상승하는 경우가 반응군에서 흔히 관찰되며 이는 면역조절기능작용으로 인한 것이며 다른 심한 합병증이 병발되지 않는 한 치료를 중단하거나 용량을 줄일 필요는 없다.

4. 소아에서의 반응률은 성인과 비슷하다.

5. 일부 pre-core mutant hepatitis나 비대상성 간질환 환자에서도 효과가 있으나 특히 간경변증 환자에서는 매우 조심스럽게 사용해야 한다.

6. prednisolone이탈요법은 인터페론 단독투여군에 비해 효과가 우수하지 않다.

7. 혈청 ALT가 정상인 환자에서는 투여해서는 안 된다.

8. 심한 부작용이 나타나면 용량을 줄여야 한다. 약 5-10%에서는 중단한다.

9. 인터페론치료가 간경변증 또는 간암으로의 진행을 막을 수 있는지는 아직 확실하지 않다.

C형 간염

B형 간염과는 달리 C형 간염환자에 대한 치료는 인터페론이 유일한 약제로 알려져 있으며, 국제적으로 거의 공인된 방법으로는 3MU를 주 3회씩 6개월간 투여하고 있다. 그러나 투여환자의 50%에서만 효과가 있으나 이중 50%이상에서 투약중단시 재발되어 실제적인 효과는 최근의 미국에서의 보고에서는 25%미만으로 나타나고 있다(19-22). 따라서 효과를 높이기 위한 여러 시도가 진행되고 있으나 고용량을 투여해도 반응률이 더 이상 증가되지 않으며 일단 효과가 없던 환자는 동일 용량이나 고용량으로 재치료해도 효과가 없다고 알려져 있다. 따라서 인터페론의 효과를 증강시키기 위해 ursodeoxycholic acid(UDCA)와의 병용투여나 비스테로이드성 항소염제(NSAID)를 투여하는 방법도 시도되었

었으나 유효하다는 controlled study는 없었으며 다만 최근에는 다른 항 바이러스제인 ribavirin과의 병용요법이 가장 권장되고 있다²³. ribavirin은 guanosine nucleoside analogue 계열의 약제로서 단독 투여하면 효과가 없으나 인터페론과의 병용 투여하면 인터페론 단독 투여의 경우 보다 약 2 배의 효과가 있다고 알려져 있다. 현재까지는 간 조직의 염증이 심하지 않으며 간경변증의 소견이 없고 간내 철분의 함량이 낮은 환자 및 치료전 HCV-RNA치가 낮으며 바이러스의 유전자형 type 2 또는 3에서 더 좋은 효과가 있다고 알려져 있다 (한국인에서의 유전자형은 주로 type 1a, 1b). C형 간염

Table 4. C형 간염환자에서의 인터페론치료 적응증

가. 가장 효과가 기대되는 경우

1. 혈청 ALT치가 정상인 >1.5배
2. 간조직 생검상 중등도 이상의 만성 간염
3. HCV-RNA 양성

나. 효과가 확실하지 않은 경우

1. 조직학적으로 가벼운 간염
2. 처음투여시 재발된 경우
3. HCV와 연관된 essential mixed cryoglobulinemia
4. 진행된 간 경변증
5. long duration of disease
6. HCV-RNA가 고농도로 증명되는 환자
7. genotype 1b

다. 효과가 없는 경우

1. 비대상성 간경변증
2. 혈청 ALT치가 정상인 환자
3. 과거에 non-responder였던 환자

Table 5. 만성 C 형 간염에서 인터페론의 치료효과를 높이기 위한 방법

1. 환자선택
 - a. short duration of disease
 - b. Young age
 - c. absence of cirrhosis
 - d. low level of HCV-RNA
 - e. genotype 2 and 3
2. Augmentation of Interferon
 - a. dose & duration
 - b. retreatment
 - c. Iron reduction
 - d. NSAIDs

환자에서 인터페론의 효과가 낮은 것은 B형에 비해 간경변증으로의 진행이 더 빈번하며 바이러스가 심한 돌연변이를 일으키기 때문이라고 알려져 있다. 아직 인터페론 투여후 장기추적검사가 완전하지는 않으나 일본에서의 여러 보고에서는 비록 인터페론 효과가 없는 환자라 해도 인터페론 치료를 받았던 환자가 치료받지 않은 환자에 비해 간암발생이 낮다고 한다²¹⁾.

만성 C형 간염에 대한 NIH Consensus Study의 결론

1. 인터페론의 표준 권장량은 3MU/TIW, 6개월이다.
2. 치료종결시점에서의 생화학적 반응률은 30-40%, 바이러스 반응률은 30-40% 이나 지속적 반응율은 각각 15-20%, 10-20%이다.
3. 투여기간을 12개월로 연장해도 생화학적 지속적 반응률은 20-30%로 증가되나 바이러스 반응률은 차이가 없다.
4. 비반응군에서는 같은 용량으로 재투여해도 효과가 없다.
5. 재발된 환자에서 12개월간 재투여하면 치료종결시점에서의 생화학적 반응률은 75-85%, 지속적 반응률은 30-40%이다.
6. 비 대상성 간 질환 환자나 정상 ALT치의 환자는 치료해서는 안된다.
7. 처음 치료 시작 3개월 이내에 반응이 없는 환자들은 대부분 치료를 끝내도 반응하지 않는다.
8. 모든 종류의 인터페론의 효과는 동일하다.
9. 야간투여가 바람직하다.
10. 치료도중에 혈청 ALT치가 상승하는 경우에는 치료를 중단하고 원인을 다시 찾아야 한다.
11. steroid, ursodeoxycholic acid, thymosin등은 효과가 없다.
12. 간 내 철분이 많은 환자에서는 반응률이 떨어지나 더 연구가 필요하다.
13. 현재로서 가장 기대되는 치료법은 ribavirin과의 병합요법이다.

Recommendation of NIH Consensus Study

1. 의료직 종사자와 환자들은 철저한 관리 대상이다.
2. anti-HCV양성인 환자들은 혈액이나 조직, 장기 또는

정액을 제공해서는 안된다.

3. 특히 성접촉자가 많은 사람(multiple sexual partners)들은 안전한 성관계를 갖도록 해야 한다(예로 latex condom등).
4. 가족내에 HCV양성인 환자가 있으면 면도날이나 칫솔을 공동사용해서는 안된다.
5. 임신은 금기가 아니다.
6. 주사침의 교환이나 다른 안전한 주사제 사용지침이 필요하다.

결 론

가장 심각한 만성 간 질환의 원인인 B형 및 C형 바이러스간염에 대한 치료약제의 개발은 최근 수년간 괄목할만한 진전이 이루어지고 있으며 기존 약제의 투여방법을 개선하거나 복합치료로서 치료효과를 높이려는 시도가 진행중이며 새로운 약제의 개발에 많은 노력들을 하고 있어 수년내에 더 좋은 효과가 있을 것으로 기대되고 있다. 특히 현재로서는 B형 간염에 대한 lamivudine 투여가 기대되는 치료방법의 하나이며 C형 간염에서는 인터페론과 Ribavirin의 병용요법이 현재로서는 가장 바람직한 치료방법이다.

REFERENCES

- 1) Carreno V, Porres JC, Mora I, Bartolome J, Bas C, Gutiez J Cortes J, Hernandez Guio J: *Prolonged(6 months) treatment of chronic hepatitis B virus infection with recombinant leukocyte interferon. Liver* 7:325-332, 1987
- 2) Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, et al: *Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology* 95:1318-1325, 1988
- 3) Lok ASF, Wu PC, Lai CL, Lau JYN, Leung EKY et al: *A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. Gastroenterology* 102:2091-2097, 1992
- 4) Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J: *Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. Ann Intern Med* 119:312-323, 1993
- 5) Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH: *Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy.*

- Ann Intern Med* 114:629-634, 1991
- 6) Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D: *Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. N Engl J Med* 334:1422-1427, 1996
 - 7) 이창돈, 강무일, 유혜신, 권혁호, 김재유, 정진우, 김부성 : B형 만성 활동성 간염 환자에서 합성 *interferon alpha 2b(Intron A)*의 효능. 대한 내과학회지 32:761-769, 1987
 - 8) 최예원, 박승욱, 김규태, 조호준, 고순희, 김동규, 신호균, 김학양, 박충기, 임규성, 유재영: 만성 B형 간염환자에서 인터페론의 용량에 따른 치료효과. 대한 내과학회지 41:37-42, 1991
 - 9) Lin AM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF: *Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology* 29:971-975, 1999
 - 10) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M: *A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med* 333:1657-1661, 1995
 - 11) Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al: *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. 339:61-68, 1998*
 - 12) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al: *Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus DNA positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology* 29:889-896, 1999
 - 13) Ling R, Mutimer D, Ahmen M, et al: *Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. Hepatology* 24:711-713, 1996
 - 14) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al: *Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical investigation group. Hepatology* 27:1670-1677, 1998
 - 15) Ono-Nita KS, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ, Omata M: *YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. Hepatology* 29:939-945, 1999
 - 16) Niesters HGM, Honkoop P, Hangsma EB et al: *Identification of more than one mutation in the hepatitis B virus polymerase gene arising during prolonged lamivudine treatment. J Infect Dis* 177:1382-1385, 1998
 - 17) Jarvis B, Faulds D: *Lamivudine: a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. Drugs* 58(1):101-141, 1999.
 - 18) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al: *A randomized controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med* 323:295-301, 1990
 - 19) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al: *Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. N Engl J Med* 315:1575-1578, 1986
 - 20) Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al: *Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med* 321:1506-1510, 1989
 - 21) Carithers Jr R, Emerson SS: *Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alpha-2b trials. Hepatology* 26(suppl 1):83s-88s, 1997
 - 22) Davis GL, Balart LA, Schiff E, et al: *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. N Engl J Med* 321:1501-1506, 1989
 - 23) Reichard O, Schvarcz R, Weiland O: *Therapy of hepatitis C: Alpha interferon and ribavirin. Hepatology* 26(suppl 1):108s-111s, 1997
 - 24) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: *Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology* 27:1394-1402, 1998