

종 설(Review)

임신과 만성 B형 간염

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

곽 금 연

Chronic Hepatitis B in Pregnancy

Geum-Youn Gwak

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Hepatitis B virus (HBV) infection during pregnancy brings up unique management challenges. Varying aspects of care must be considered, including the effects of pregnancy on the course of HBV infection, effects of HBV infection on maternal and fetal health, treatment of HBV during and after pregnancy, and prevention of perinatal infection. For those with chronic HBV infection, the course of disease is usually unchanged during pregnancy. However, flares have been reported shortly after delivery. Women with high HBV DNA titer have an increased likelihood of perinatal transmission and may contribute to the failure of current passive-active immunoprophylaxis at birth. The aim of the present review is to provide a tool that may help physicians to manage correctly HBV infection in pregnancy. (Korean J Med 2012;83:50-55)

Keywords: Hepatitis B virus; Pregnancy; Vertical transmission; Antiviral therapy; Caesarean section; Breastfeeding

서 론

만성 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) 감염은 전 세계적으로 약 3억 5천만-4억만 명이 이환되어 있으며, 이 중 절반 이상은 주산기, 혹은 유아기에 감염이 일어나는데 특히 유병률이 높은 지역에서 이것이 주 감염 경로가 된다 [1,2]. 그리고 HBV 감염의 만성 간염으로의 이행률은 감염 당시 연령에 반비례하여 생후 1년 이내에 감염된 경우 만성 화율은 90%에 육박하는 반면, 1-5세 소아에서 감염된 경우는 25-50%, 그리고 5세 이상 소아 혹은 성인에서 감염된 경우는 5-10% 만이 만성화된다고[3].

우리나라와 같이 B형 간염 유병률이 높은 지역에서 어린 나이에 HBV 감염에 이환된 여성들은 이로 인해 임신과 출산시기에 특수한 상황을 마주하게 되는데, 임신이 HBV 감염 상태에 미치는 면역학적 영향, 모체로부터 태아로의 바이러스 전파, 그리고 임신 기간 중 투약된 항바이러스제의 태아 기형 유발에 대한 염려 등이 그것이다. 특히 임신 혹은 수유 중인 여성들은 거의 예외 없이 이미 사용 중이거나 개발 중인 항바이러스제의 효과와 안전성을 평가하는 임상 시험에서 제외되어 왔기 때문에 이러한 여성들에서의 항바이러스제 투약 경험은 부족할 수밖에 없다. 그리하여 이러한 요소들이 복합적으로 작용하여 임신 중 HBV 감염 관리를

Correspondence to Geum-Youn Gwak, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: gy.gwak@samsung.com

특수한 상황으로 이끌게 된다[4].

이 종설은 그간 보고된 연구들을 통해 임상에서 흔히 접하게 되는 임신 중 HBV 감염의 치료와 예후에 관련된 임상적 측면을 살피고 이의 관리에 도움을 주고자 한다.

HBV 감염이 임신에 미치는 영향

문헌에 따라 차이가 있으나 대체적으로 만성 HBV 감염은 임신 경과에 그다지 큰 영향을 미치지 않는다고 알려져 있다. 즉, HBV 감염이 있다 하여 별다르게 산모와 태아의 이환율과 사망률을 높인다거나 선천성 태아 기형 발생률을 높이지는 않는다. 그러나 임신 중 급성 HBV 감염은 신생아 저체중과 미숙아 출산율을 높일 수 있으며[1], 만성 HBV 감염이 임신성 당뇨와 분만 전 출혈 및 조산율을 높인다고 보고한 경우도 있다[1].

임산부가 간경변증과 같이 진행된 간질환에 이환되어 있는 경우에는 이보다 큰 문제에 직면할 수 있다. 진행된 간경변 환자는 대개 시상하부-뇌하수체 기능 부전으로 의해 무월경과 불임인 경우가 많지만 대상성 간경변 환자들은 많은 수가 무사히 임신에 성공하게 된다[5]. 하지만 이러한 경우라 하더라도 대략 절반에서 산모와 태아에게 문제가 발생하고 사산율이 증가한다[5]. 이 중 임산부가 맞닥뜨리게 되는 가장 큰 위험은 임신 2기나 분만 중 발생할 수 있는 식도 정맥류 파열 및 출혈이며, 이외에도 간부전, 황달, 비장 동맥류 파열 등이 일어날 수 있다[5]. 따라서 이미 식도 정맥류가 있는 여성이 임신을 계획하고 있다면 임신 전 이에 대한 내시경적 치료나 간이식이 선행되어야 한다. 그리고 임신 중 급성 정맥류 출혈이 발생한 경우에는 vasopressin 투여가 금기이기 때문에 내시경적 지혈술로 치료되어야 하며, 큰 정맥류가 있는 환자를 제외하고는 가급적 복부 수술을 피하기 위하여 질식 분만이 선호된다[5].

임신이 HBV 감염에 미치는 영향

임신 중에는 산모의 면역 체계에 다음과 같은 변화가 발생한다. 즉, Th1-Th2 균형이 Th2 반응 쪽으로 기울고 regulatory T 세포가 증가하며, 부신피질 호르몬이 증가하게 된다. 결과적으로 HBV에 대한 숙주 반응이 억제되어 면역내성 상태가 된다. 이러한 변화의 근본적인 목적은 모체의 면역 체계가 태아에 대해 거부 반응을 일으키는 것을 예방하기 위함이다. 하지만 이러한 산모의 면역 체계의 변화는 HBV 감염 상태

에도 영향을 미쳐 결과적으로 임신 중 혈중 HBV DNA의 상승과 아미노전이효소 수치의 감소를 초래하게 된다. 그리고 이러한 현상은 분만 후 원상 복귀되어 아미노전이효소 수치가 크게 상승하고 혈중 HBV DNA의 감소가 일어난다[6].

38명의 HBV 감염 산모들을 대상으로 임신 전, 중, 후의 간질환의 경과를 관찰한 한 연구에 따르면[6], 임신 3기에 고바이러스혈증으로 산모-태아 간 바이러스 전파를 줄이기 위하여 lamivudine을 투약하였다가 분만 직후 중단한 군에서는 분만 6개월 이내에 62%에서 간염이 재발(alanine aminotransferase [ALT]치가 기저치의 3배 이상 상승한 경우로 정의)한 것에 비해, lamivudine 비투약군에서는 45%에서 간염이 재발하였다. 비록 이 기간 중 임상적으로 간질환의 비대상성 변화와 같은 중증 간염은 발생하지 않았다고 보고되었으나, 분만 후 간염의 재발에 대비하기 위하여 HBV의 감염 상태에 대한 긴밀한 모니터링이 필요하며 필요 시 항바이러스제 투약을 고려하여야 한다.

아울러 대부분의 임산부에서는 임신 중 면역내성 상태 유도로 인해 간염의 악화를 경험하지 않으나 간혹 HBeAg 양성 산모에서 간염의 급성 악화와 전격성 간염이 발생하였다는 보고가 있어 임신 기간 중에도 주기적 관찰이 필요하다[7,8].

HBV의 수직 감염

B형 간염 유병률이 높은 지역에서 HBV의 주된 감염 경로는 수직 감염이다. 수직 감염이 일어나는 기전은 아기가 분만 도중 바이러스에 오염된 모체의 혈액이나 체액과 접촉 혹은 흡인하는 것이 주 기전이고, 이외에도 자궁 내에서 태반을 통한 바이러스 전파와 출산 후 수유 등 엄마와의 긴밀한 접촉이 원인이 되는 경우도 있다.

예방 조치가 없다면 HBV의 수직 감염률은 매우 높다. 이는 HBeAg/anti-HBe 상태에 따라 차이가 있는데 HBeAg 양성 산모에서 70-90%, HBeAg 음성/HBeAb 음성 산모에서 25%, HBeAg 음성/anti-HBe 양성 산모에서 12% 가량으로 보고되고 있다[9-12]. HBeAg 양성 산모에서 수직 감염률이 높은 이유는 산모의 HBeAg가 태반을 통과하여 태아에서 T 세포 반응을 일으키기 때문으로 설명되고 있다[13]. 또한 혈청내 고농도의 HBV DNA 치도 자궁내 HBV 감염의 주요 위험인자이며 이는 탯줄 혈액의 HBV DNA 농도와 HBsAg 농도와도 연관되어 있다[12,14].

대부분의 국가에서는 HBsAg 양성 산모를 찾아내기 위하

여 일반 임신 검사에 이에 대한 선별 검사를 포함하고 있으며, HBsAg 양성 산모에게서 태어나는 아기는 HBV 수직 감염 예방을 위하여 출생 후 수동-능동 예방접종을 받게 된다[15]. 능동 예방접종은 B형 간염 백신이며, 수동 예방접종은 B형 간염 면역 글로불린(HBIG)이다[1,15]. 하지만 비록 이러한 수동-능동 예방접종이 수직 감염의 예방에 매우 효과적이기는 하나 HBsAg 양성 산모, 특히 HBeAg 양성 산모에서 태어나는 신생아 중 3-13%는 여전히 수동-능동 예방접종에도 불구하고 HBsAg 보유자로 이행한다[1,10,12,16,17]. 이러한 수동-능동 예방접종 실패의 원인은 태아의 자궁 내 HBV 감염 때문인 것으로 여겨지고 있다.

임신 중 HBV 감염의 치료

임신 중인 여성에서 HBV에 대한 항바이러스제의 투약 여부를 결정하는 것은 쉽지 않은 문제이다. 이때에는 HBV 감염 환자에서의 일반적인 고려 사항 이외에도 투약 기간과 임신 및 수유 기간 중 태아의 안전성에 대한 고려가 필요하다[1]. 임신 중 HBV 감염의 치료에 관한 모든 결정은 산모와 태아에 대한 이익과 위험성을 잘 분석한 후 결정하여야 하는데 산모의 입장에서 HBV 치료가 간질환에 미치는 장, 단기 효과가, 태아의 입장에서 조기 배아 발생기에 기형 유발 가능성이 있는 약제에의 노출 여부가 관심사가 된다[18].

HBV 치료제 가운데 미국 식품 의약청(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 약제로는 peginterferon alpha 2a,

interferon alpha 2b, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine 및 tenofovir가 있다[15].

Interferon 제제는 임신 중에는 금기이나 일정 기간(48-96주) 동안만 투약한다는 장점 때문에 가임기 여성에서 사용이 선호된다. 다만 interferon 제제 사용 중에는 임신은 피하여야 하며 반드시 피임을 하여야 한다[15,18].

경구용 항바이러스제인 뉴클레오사이드 혹은 뉴클레오타이드 유사체는 바이러스 중합 효소를 억제함으로써 항바이러스 효과를 나타내는 데 일반적으로 장기간 사용하게 된다. 그러나 이 약제들은 mitochondrial DNA의 복제를 억제하는 작용도 지녀 잠재적인 mitochondria 독성이 있는 만큼 성장 중인 태아에 대한 안전성이 확립되지 않았다[18].

FDA는 인간 또는 동물 모델에서 기형 유발 가능성에 따라 약제를 5개의 category (A, B, C, D 및 X)로 분류하고 있다 (Table 1). 위에서 언급된 5종의 경구용 항바이러스제들은 category B나 C에 속한다. 이 중 lamivudine, adefovir, entecavir는 category C에 속하는 약제이다[19]. Lamivudine은 토끼에서 임신 1기에 노출되면 독성을 강하게 나타낸다는 것이 이미 알려져 있으나 HBV 치료제로 최초 승인된 약제였기 때문에 그간 임상에서 광범위하게 쓰여 왔으며 경험적으로 인간에서는 거의 기형을 유발하지 않음이 증명되었다[18]. Category B 약제인 tenofovir는 lamivudine에 비해 상대적으로 투약 경험이 적으며 동물 연구에서 임신 기간 중 투여하였을 때 신생아에서 insulin-like growth factor의 감소와 25%에서

Table 1. FDA pregnancy category for HBV antiviral therapy

Category	Description	Antiviral agents
A	Adequate and well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).	
B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, or animal studies which have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.	Telbivudine Tenofovir
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	Lamivudine Adefovir Entecavir
D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.	
X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.	Interferon

심각한 수준의 성장 저하를 일으켰다는 보고가 있다[20-22]. Telbivudine은 category B에 속하는 약제로 아직까지 동물이나 사람에서 기형을 유발한다는 보고는 없으나 사람에서의 투약 경험이 풍부하지 않아 더 많은 데이터의 축적이 필요하다.

경구용 항바이러스제의 임신 중 사용시 안전성에 대한 자료는 Antiretroviral Pregnancy Registry (APR, <http://www.apregistry.com>)와 Development of Antiretroviral Therapy Study (DART)에서 찾아 볼 수 있다[23,24]. APR은 항 HIV 치료를 받는 여성들에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율을 보고하고 있으며 특히 lamivudine과 tenofovir의 투약 사례가 풍부하다. 이에 따르면 lamivudine과 tenofovir의 경우 임신 1기에 투약되었을 때 신생아들의 선천성 결손 비율은 각각 3.1%와 2.4%로 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)에서 보고한 일반 여성에서 태어난 신생아들의 선천성 결손 비율 2.7%와 유사하였다. 그러나 APR은 출생 당시 확인이 가능한 선천성 결손만을 등록하도록 되어 있어 성장한 이후에야 확인이 가능한 심장 혹은 신경학적 결손은 간과되었을 가능성이 있다.

DART 연구는 증상이 있는 HIV-1 감염이 있거나 진행된 AIDS를 앓고 있는 아프리카 성인을 대상으로 한 항 HIV 치료의 6년간의 다기관 무작위 연구로, 이 연구에서 보고된 선천성 기형의 비율은 3%로 CDC에서 보고한 2.7%와 유사하였다[24].

일반 환자들에서와 마찬가지로 혈중 HBV DNA 농도는 높으나 ALT가 정상이고 조직학적으로 비활동도를 보이는 면역 관용기의 여성에서는 임신 기간 중 항바이러스제 투약을 권하지 않는다. 하지만 현재 유의한 조직학적 활동도와 섬유화를 보인다면 이 경우에는 약제가 태아에 일으킬 수 있는 부작용보다는 모체의 간질환이 태아에 미치는 부정적 영향이 더 크기 때문에 모체의 간질환의 진행을 막기 위하여 항바이러스제 투약을 권하며 이는 임신 기간 중 지속적으로 투여되어야 할 것이다. 단, 이 경우 약제는 태아 안전성이 입증되어 있고 장기간의 투약 경험이 있는 약제가 사용되어야 한다[5].

임신 전 이미 경구용 항바이러스제를 투약 중인 여성이 임신을 하게 되었을 때 태아 기형 발생을 염려하여 임신 1기 동안 약제 복용을 중단하여야 하는가는 산모 개개인의 상태에 따라 개별화되어야 할 것이다. 임신 사실을 알게 된 시점

에서 간질환의 정도가 경하고 HBV DNA real time PCR 음성인 (< 60 IU/mL) 임신부의 경우라면 신중하게 한시적으로 약제 중단을 고려할 수 있을 것으로 여겨지며 다만 이 경우 HBV 재활성화 감지를 위해 잦은 추적 검사가 필수적이다.

임산부 투여안전성 등급 C의 약제를 투약해 오던 중 임신하게 되었을 때 산모의 감염의 상태가 약제의 지속 투여가 필요한 경우라면 산모의 안전에 문제가 되지 않는다는 전제 조건 하에 등급 B의 약제로 변경할 것을 추천한다.

수직감염 예방을 위한 항바이러스제 투약

모체에서 태아로의 수직감염을 예방하기 위한 목적으로 항바이러스제를 투약하는 문제에 대해서는 아직까지도 전문가들 사이에서 의견의 일치를 보지 못하고 있다[18].

혈중 HBV DNA 농도가 높은 임신부의 경우 자궁내 감염으로 인하여 신생아 수동-능동 예방접종의 실패율이 높음이 알려져 있다[25,26]. 그래서 임신 중 항바이러스제 투약을 통해 수직감염률을 낮추고자 하는 노력이 경주되어 왔다. Lamivudine을 이용한 이중 맹검 무작위 대조 연구에서 혈중 HBV DNA가 높은($> 10^3$ Meq/mL [$\sim 10^9$ copies/mL]) 임신부에게 임신 32주부터 lamivudine을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 경우와 lamivudine 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 경우 출생 1년 후 신생아 HBsAg 양성률은 각각 18%와 39%로 유의한 차이가 있었다[27]. 그리고 이들 신생아에서 선천성 기형 등의 안전성에는 차이가 없었다. 또다른 telbivudine 대상의 전향적 대조군 연구에서도 혈중 HBV DNA가 높은($> 10^7$ copies/mL) 임신부에게 임신 20-32주부터 telbivudine을 투여하고 출산 이후 신생아에게 면역글로불린과 예방접종을 시행한 군이 telbivudine 투여 없이 면역글로불린과 예방접종만을 시행한 군보다 출생 6개월째 신생아의 HBsAg 보유율이 각각 0%와 8%로 의미 있게 낮았다[17]. 이 연구에서도 역시 산모와 신생아 모두에서 안전성의 차이는 없었다. 이와 같은 연구들로부터 임신 후반기 항바이러스제 투약이 혈중 HBV DNA가 높은 임신부에서 수직감염률을 낮출 수 있을 것으로 짐작된다. 하지만 많은 국내 전문가들은 항바이러스제 투약의 적응증이 되지 않는 임신부에서 수직 감염 예방을 목적으로 항바이러스제를 투약하는 문제를 약제 투약 기간, 중단 시점, 내성 발생 문제, 환자의 선호도 등을 고려하여 매우 신중하게 개별화하여야 한다고 입을 모으고 있다[28].

분만법에 따른 HBV 수직 감염률의 차이

수직 감염 예방을 위한 질식 분만과 제왕 절개의 효과와 안전성을 평가한 네 개의 무작위 연구의 메타 분석에서, 제왕 절개는 질식 분만에 비해 유의하게 수직 감염률을 감소시켰다고 보고되었다(제왕 절개 10.5% vs. 질식 분만 28.0%) (상대 위험도: 0.41, 95% 신뢰 구간 0.28-0.60, $p < 0.000001$) [29]. 하지만 이 연구는 메타 분석이라는 제한점과 함께 분만 방식이 모체와 아기에 미치는 여타 부작용에 대한 자료를 제공하지 않았다. 그리하여 아직까지 전문가들 사이에서 수직 감염 예방을 위한 제왕 절개의 우월성은 정립되지 않았다고 할 수 있다.

HBV 감염 여성의 모유 수유

신생아 예방 접종이 없었던 시절, Beasley 등[30]은 HBsAg 양성 산모에서 모유 수유를 받은 아기와 분유로 자란 아기의 HBV 취득률을 각각 53%와 60%로 보고하였다. 예방접종 도입 이후에는 이 수치가 각각 0%와 3%로 월등히 감소하였으나 역시 두 군 간 차이는 없었다[31]. 따라서 아기가 예방접종을 권고안대로 시행 받았고 엄마가 항바이러스제 투약 중이 아니라면 모유 수유는 금지하고 있지 않다[32]. 다만 엄마가 현재 항바이러스제를 복용 중이라면 항바이러스제의 모유 분비 여부에 대해 거의 알려진 바가 없어 이 경우에는 수유를 제한한다.

결 론

모든 임신 여성에서는 이전 검사 결과와 예방 접종 여부에 상관없이 HBsAg에 대한 검사가 필요하다. 왜냐하면 HBV 양성 임산부의 식별은 출생 시 효과적인 능동/수동 예방 접종에 의해 수직감염을 예방하는 가장 효과적인 방법이기 때문에 아무리 강조하여도 지나치지 않다. 만약 HBsAg 음성, HBsAb 음성, HBe IgG 음성이라면 비록 vaccine이 안전하다고 여겨지기는 하나 감염 위험성이 매우 높은 생활 행태를 지닌 경우가 아니라면 임신 기간 중 예방접종이 권고되지는 않는다.

HBsAg 양성인 임산부는 ALT와 HBeAg, HBV DNA에 대한 추가 조사가 필요하다. 간염의 활동도가 높거나 간경변증이 의심되는 상황이라면 임신 주수에 상관없이 즉시 항바이러스 치료를 시작하도록 하고, 간염의 활동도가 높지 않다면

지속적인 추적관찰을 하되 특히 출산 후 간염의 악화에 대비하여야 한다[3,18].

현재 항바이러스 치료의 적응증이 되지 않는 산모라 하더라도 임신 3기 HBV DNA 농도가 높은 임산부에서는 출생 후 능동/수동 예방 접종이 이루어지기 전인 임신 기간 중 자궁 내에서 이미 태아의 HBV 감염이 발생할 수 있다. 이러한 이유로 임신 3기에 접어들기 전 HBV DNA 농도를 검사하여 태아 감염의 위험도와 자궁 내 감염 예방을 위한 항바이러스제 투약에 대한 사전 정보를 얻을 수 있겠으나 이는 약제 투약 기간, 중단 시점, 내성 발생 문제, 환자의 선호도 등을 고려하여 매우 신중하게 개별화되어야 할 것이다.

그리고 아직까지 제왕 절개가 질식 분만에 비해 수직 감염률을 낮춘다는 분명한 증거는 없으며, 모유 수유는 HBV 감염 산모에서 금기가 아니나 항바이러스제 복용 중인 경우는 권장되지 않는다.

중심 단어: B형 간염 바이러스; 임신; 수직 감염; 항바이러스제; 제왕절개; 수유

REFERENCES

1. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):S133-S139.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
3. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
4. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, Trinh H, Keefe EB, Nguyen MH. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-764.
5. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-1076.
6. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
7. Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Mamun AA, Afroz S. Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:161-164.
8. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004;10:

- 2305-2306.
9. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-98.
10. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1: 921-926.
11. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294: 746-749.
12. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou XG, Feng GH, Zhao GZ. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol* 2007;13:3625-3630.
13. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol* 2005;11:3582-3585.
14. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-26.
15. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl 3):S25-S29.
16. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-492.
17. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215-1221.
18. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.
19. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437-438.
20. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, Bischofberger N, Martin RB. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:207-220.
21. Van Rompay KK, Durand-Gasselin L, Brignolo LL, et al. Chronic administration of tenofovir to rhesus macaques from infancy through adulthood and pregnancy: summary of pharmacokinetics and biological and virological effects. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3144-3160.
22. Foster C, Lyall H, Olmscheid B, Pearce G, Zhang S, Gibb DM. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: is it time to move on from zidovudine? *HIV Med* 2009;10:397-406.
23. Antiretroviral Pregnancy Registry. Available from: <http://www.apregistry.com>.
24. Munderi P, Wilkes H, Tumukunde D, et al. Pregnancy and outcomes among women on triple-drug antiretroviral therapy (ART) in the DART trial [poster WEPEB261]. Poster presented at: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape town, South Africa: IAS, 2009.
25. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-1630.
26. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998;27:100-106.
27. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
28. Korean Association for the Study of the Liver. KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B [Internet]. Seoul: Korean Association for the Study of the Liver, c2011 [cited 2011 Dec 8]. Available from: http://www.kasl.org/download_guide/2011_guideline_HBV.pdf.
29. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virol J* 2008;5:100.
30. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
31. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1049-1052.
32. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.