Korean J Gastroenterol Vol. 57 No. 3, 173-179
DOI: 10.4166/kjg.2011.57.3.173

ORIGINAL ARTICLE

KJG

만성 C형간염에서 지속적 바이러스 반응 이후의 재발: 페그인터페론과 리바비린 병합 치료 후 지속적 바이러스 반응을 보인 환자에서 재발과 연관된 인자

이장은, 윤나리, 김진동, 송명준, 권정현, 배시현, 최종영, 정승원[1], 윤승규

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 순천향대학교 의과대학 내과학교실[1]

Durability of Sustained Virologic Response in Chronic Hepatitis C: Analysis of Factors Related to Relapse after Sustained Virologic Response with Peginterferon Plus Ribavirin Combination Therapy

Jang Eun Lee, Na Ri Yoon, Jin Dong Kim, Myeong Jun Song, Jung Hyun Kwon, Si Hyun Bae, Jong Young Choi, Sung Won Jeong[1] and Seung Kew Yoon

Department of Internal Medicine, WHO Collaborating Center on Viral Hepatitis, The Catholic University of Korea College of Medicine, Soon Chun Hyang University College of Medicine[1], Seoul, Korea

Background/Aims: Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy has been the standard of therapy for patients with chronic hepatitis C. Although previous studies have reported long term durability after the sustained virologic response (SVR) with standard therapy for chronic hepatitis C, it is still unclear in Korea. The aim of this study was to evaluate the relapse rate and related factors after SVR to pegylated interferon therapy in Korean patients with chronic hepatitis C.
Methods: A total of 119 chronic hepatitis C patients were treated with pegylated interferon plus ribavirin, and 73 patients achieved SVR (61.3%). Among 73 patients who achieved SVR, 68 patients (genotype 1, n=40; genotype non-1, n=28) were evaluated for virological response after SVR.
Results: SVR rate in genotype 1 and genotype non-1 were 52.5%, and 65.1%, respectively. Relapse after SVR occurred in 5 patients (7.4%) with genotype 1, and the median time to relapse from SVR was 10 months. Univariate analysis revealed that the dose reduction of pegylated interferon (p=0.005) and cirrhosis (p=0.03) were significantly associated with relapse.
Conclusions: These results suggested that the relapse could occur even after SVR achievement in Korean patients with chronic hepatitis C, and the dose reduction of pegylated interferon during treatment or having cirrhosis may increased the risk for relapse. **(Korean J Gastroenterol 2011;57:173-179)**

Key Words: Hepatitis C; Peginterferon; Sustained virologic response; Durability

Received April 1, 2010. **Revised** October 2, 2010. **Accepted** December 13, 2010.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 윤승규, 137-040, 서울시 서초구 반포동 505번지, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과학교실
Correspondence to: Seung Kew Yoon, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea. Tel: +82-2-2258-2077, Fax: +82-2-3481-4025, E-mail: yoonsk@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 론

C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 의한 간염은 감염 후 약 50-70%에서 만성화하며, 감염 후 20년 뒤 20% 정도에서 간경변증으로 이행되고 이어서 간세포암으로 진행될 수 있다. C형간염 바이러스 감염자는 전 세계적으로 약 1억 7천만 명으로 추정되고 있고 현재까지 백신 개발의 부재로 향후 감염자는 점차 증가되리라 예상되고 있다. 특히 HCV 관련 만성 간질환은 동양보다 서양에서 임상적으로 더 중요한 위치를 차지하여 간세포암의 가장 흔한 원인이 되고 있고, 간이식을 받게 만드는 가장 중요한 요인으로 보고되고 있다.[1] 현재 국내 C형간염의 감염률은 일부 보고에서 약 1% 내외로 알려져 있으나[2] 아직까지 전국적으로 충분한 역학조사가 이루어 지지 않았기 때문에 잠재 보유자가 더 많을 것으로 추정된다.

현재 만성 C형간염의 표준 치료로 페그인터페론과 리바비린의 병합요법이 세계적으로 인정되고 있고, 치료 종결 후 6개월까지 바이러스가 혈중에 검출되지 않는 경우를 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)으로 정의하고 있다. 치료 반응은 유전자형에 따라 차이가 있으며, 유전자 1형에서는 약 42-52%, 유전자 비1형에서는 약 76-82%의 환자에서 SVR을 보이는 것으로 알려져 있다.[3-5] SVR 획득 이후의 장기 예후에 관한 장기간의 대규모 전향 연구는 없는 실정이나, 최근 연구들에서 SVR 이후의 바이러스 재발은 약 1% 이내로 보고하였다. Formann 등의 보고에서 187명의 SVR 환자들을 평균 29개월간 추적 관찰하였을 때 재발이 없었으며, Desmond 등의 보고에서는 SVR을 획득한 147명의 환자들을 평균 2.3년간 추적 관찰하였을 때 1명만이 재발하여 SVR의 지속성을 보고하였다. 재발한 1명의 환자는 유전자 3형이었으며 정맥주사 약물 남용자였다.[6,7] 따라서, SVR은 만성 C형간염 치료의 목표이자, 완치의 개념으로 받아들여지고 있는 추세이다. 그러나, 이전의 보고들은 서구에서 이루어진 경우가 대부분으로, 아시아인을 대상으로 한 연구는 매우 적으며 일부에서는 SVR 이후의 높은 재발률을 보고하며 이러한 재발은 간경변증을 동반한 환자에서 빈발함을 보고하였다.[8] 저자들은 페그인터페론 병합 치료로 지속적 바이러스 반응을 획득한 환자들을 대상으로 SVR 이후의 재발률을 알아보고 이와 연관된 위험인자에 대하여 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원에서 2004년 8월부터 2008년 8월까지 만성 C형간염으로 페그인터페론(α-2a: 180 μg, α-2b: 80-100 μg 주 1회) 치료를 종결한 18세 이상의 환자를 대상으로 하였다. B형간염 바이러스나 HIV 양성인 환자는 모두 제외하였으며 비대상성 간경변증, 간세포암 또는 타 장기의 악성종양을 진단 받은 환자도 제외하였으며 면역억제제를 투여중인 환자도 제외하였다. 대상 환자는 총 119명으로, 리바비린의 금기인 경우를 제외하고는 모두 페그인터페론과 리바비린을 병합투여 하였다. 리바비린의 1일 용량은 유전자 1형의 경우 체중이 75 kg 미만인 경우 1,000 mg, 75 kg 이상인 경우에는 1,200 mg을 경구로 투여하였으며 유전자 비1형인 경우에는 800 mg을 경구로 투여하였다. 추적 관찰 가능한 환자들에 대하여 치료 경과와 임상적 특징에 대하여 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

치료 시작 후 12주째에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 조기바이러스반응(early virologic response, EVR), 치료 종결 시점에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 치료종료반응(end of treatment response, ETR)로 정의하였다. 치료 종결 후 6개월째에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)으로 정의하였다. 일시적인 바이러스 혈증을 배제하기 위하여 SVR 후 바이러스 재발은 1개월 이상의 간격을 두고 연속으로 2회 이상 시행한 HCV 정량 검사 또는 HCV 정성검사에서 양성을 보인 경우로 정의하였다. 환자들은 SVR에 도달 한 후 6-12개월 간격으로 추적 관찰하며 혈청 HCV RNA 정량 검사를 시행하였다.

재발의 위험인자 조사를 위한 변수로 연령, 나이, 유전자형, 과거 인터페론치료의 기왕력, 치료시작 시기의 ALT 수치, 간조직의 섬유화 정도, 치료 전 바이러스 농도, 약제의 총 용량을 포함하였다. 약제의 총 용량은 의무기록의 처방기록을 참고로 실제 투여된 총 용량을 투여 예정이었던 용량으로 나누어 백분율로 표시하였다. HCV 정성검사는 amplicor HCV kit (Roche diagnostic system, Branchburg, NJ, USA)를 사용하였으며 정량검사는 2007년도 이전의 경우 PCR & hybridization (COBAS® Amplicor HCV monitor test, v2.0, Roche diagnostic system, Basel, Switzerland, 최저 검출한계, 600 IU/mL)법으로 시행하였고, 2007년 이후의 검체는 모두 real time polymerase chain reaction(ABI prism system®, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA, 최저 검출한계, 50 IU/mL)를 사용하였다. 페그인터페론 치료 전의 간생검 결과는 Knodell 섬유화 지수에 따라 분류하였다.

SVR 후 재발한 군과 재발하지 않은 군 간의 통계 분석을 위하여 각각의 변수들을 연속형 및 범주형 구분에 따라 Mann-Whitney test와 Fisher's exact test를 사용하였다. 단

변량 분석 후 통계적 유의성을 보이는 인자로 다변량 분석을 계획하였으나 재발군의 대상자가 적어 비모수적 단변량 분석만 시행하였다. SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 p값은 0.05 미만인 경우를 유의한 수준으로 설정하였다.

결 과

1. 재발군과 비재발군의 임상적 특징

만성 C형간염으로 페그인터페론과 리바비린의 병합치료를 받은 119명의 환자 중 SVR을 획득한 환자는 73명(61.3%)이었다. 이들 중 5명은 추적 경과관찰 중 탈락되어 68명의 환자가 분석에 포함되었다(Fig. 1). 페그인터페론 치료로 SVR을 획득한 68명 중 초치료 환자는 58명이었고, 재치료 환자는 10명이었다. 또한 치료 전 간생검을 받았던 53명의 환자 중 6명에서 간경변을 보였다. 페그인터페론 α-2a로 치료받은 환자는 48명이었고, 페그인터페론 α-2b로 치료받은 환자는 20명이었다. 말기신부전으로 혈액 투석 중인 1명은 페그인터페론 단독 치료를 받았다. 이 환자들의 추적 관찰 기간은 중앙값 22개월(범위: 8-49개월)로, 68명 중 5명의 환자에서 재발을 보였고(7.4%) 이들은 모두 HCV 유전자 1형을 보유하고 있었다. 이외에 재발과 연관 될 수 있는 위험인자들(성별, 연령, 체질량지수, 치료 전 혈소판 값, ALT 값, prothrombin time)을 분석한 결과 재발군과 비재발군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 1). 재치료 여부 역시 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 전 HCV RNA 농도는 재발군에서 비재발군에 비하여 높은 경향을 보였다(p=0.05). 간생검상 간경변을 보인 환자가 재발군에서 통계적으로 유의하게 많았다(p=0.03).

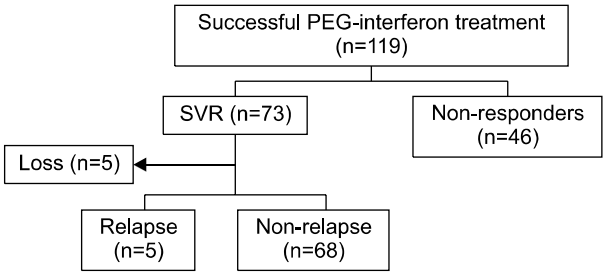

Fig. 1. Flow diagram for enrolled patients.
SVR, sustained virologic response; PEG, pegylated.

2. 유전자형과 치료 반응

페그인터페론 치료를 종결한 119명 중 유전자 1형을 보유한 환자는 76명(63.9%)이었고, 이들 중 40명이 SVR을 획득하였으며(52.5%), 치료 종료 후 6개월 이상 추적관찰이 가능하였던 40명의 환자 중 5명(12.5%)에서 SVR 이후에 바이러스 재발을 보였다. 반면, 페그인터페론 치료를 종결한 환자 중 유전자 비1형은 43명으로 이 중 28명(65.1%)이 SVR에 도달하였으며 SVR 이후의 바이러스 재발은 없었다.

3. SVR 이후의 바이러스 재발과 관련된 인자

SVR 이후의 바이러스 재발은 최소 1개월의 간격을 두고 시행한 HCV RNA 정량 검사 또는 HCV 정성 검사에서 양성인 환자로 정의하였고, 5명의 재발환자는 모두 연속적으로 2회 이상 HCV RNA 양성소견을 보였다. 이 환자들은 모두 혈액 또는 혈액 성분제제 수혈, 장기 이식, 혈액 투석, HCV 감염자와의 성적 접촉력, 정맥주사 약물 남용과 같은 감염의 위

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	Relapsed (n=5)	Non-relapsed (n=63)	p-value[a]
Gender, male (%)	2 (40)	40 (63)	0.36
Age (years)	54 (40-67)	55 (31-75)	0.90
BMI (kg/m^2)	23.8	23.3	0.45
Genotype, type 1 (%)	5 (100)	35 (55.6)	0.05
Platelet count (*10^9/L)	155 (82-197)	159 (65-284)	0.40
PT INR	0.95 (0.92-1.1)	1.0 (0.9-1.19)	0.30
ALT (IU/L)	57	63	0.42
HCV RNA (*10^5 IU/mL)	18 (8.5-211)	8.5 (0.01-210)	0.05
Cirrhosis (%)	2 (40)	4 (6.3%)	0.03
Treatment-naïve	5	55	0.99

Results are expressed by median (ranges) or n(%).
BMI, body mass index; PT, prothrombin time.
[a]Based on Mann-Whitney test or Fisher's exact test.

Table 2. Characteristics of Patients with Relapse after SVR

Sex	Age	Geno_type	PEG-interferon	Liver biopsy (fibrosis)[a]	Dose of interferon (%)	Dose of ribavirin (%)	EVR
M	67	1b	α-2b	3	60.8	100	+
F	51	1b	α-2b	0	75	93.7	+
F	54	1b	α-2a	1	53.1	80	+
F	56	1b	α-2a	4	62.5	33	+
M	40	1b	α-2a	4	70	93	+

SVR, sustained virologic response; PEG, pegylated; EVR, early virologic response.
[a]Based on Knodell fibrosis score.

험인자가 없어 재감염의 가능성은 매우 낮다고 하겠다.

재발환자 5명의 임상적인 특성은 Table 2와 같다. 치료 종결 이후 재발까지의 기간은 중앙값 10개월(9-12개월)이었고, 이들 재발 환자는 모두 HCV 유전자 1형을 보유하고 있었다. 5명의 환자들의 재발 당시 혈중 바이러스 농도는 8×10^5 IU/mL를 기준으로 하였을 때 높은 바이러스혈증을 보인 환자가 2명, 낮은 바이러스혈증을 보인 환자가 3명이었다. 이 환자들의 HCV RNA 추적 검사 결과를 도표로 나타내었다(Fig. 2).

SVR 이후의 바이러스 재발과 연관된 인자들에 대해 단변량 분석결과 페그인터페론 총 용량의 감량(p=0.005)과 간경변 유무(p=0.03)가 재발의 위험인자로 통계학적인 유의성을 보였다. 페그인터페론의 총 용량은 페그인터페론이 감량 투여된 환자군의 중앙값을 기준으로 하여 75% 미만과 75% 이상 투여된 양 군으로 분류하였다. 연속형 및 범주형 변수로 분석하였을 때 모두 통계적인 유의성을 보였다. 유전자 1형(p=0.05) 치료 전 높은 바이러스 혈중 농도(p=0.06)를 보인 환자군에서 재발률이 높은 경향을 보였다(Table 3). 다변량 분석은 재발환자수가 적어 시행하지 못하였다.

유전자 1형만을 대상으로 하여 재발과 연관된 인자에 대하여 분석하였을 때, 단변량 분석에서 페그인터페론 총 용량의

Table 3. Univariate Logistic Analysis: Predictors of Relapse after SVR

	Relapsed (n=5)	Non-relapsed (n=63)	p-value
Genotype, type 1	5	35	0.05
High viral load (>8*10^5 IU/mL)	5	33	0.06
DM or IFG	2	23	1.00
Fibrosis score[a] (cirrhosis)	2	4	0.03
Reduced ribavirin dose (<75%)	1	30	1.00
Reduced PEG-interferon dose (<75%)	4	10	0.005
Treatment-naïve (n)	5	53	0.63
Species of interferon (α-2a/α-2b)	3/2	45/18	0.67

SVR, sustained virologic response; DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; PEG, pegylated.
[a]Knodell fibrosis score.

Table 4. Predictors of Relapse after SVR in Genotype 1

	Relapsed (n=5)	Non-relapsed (n=35)	p-value
High viral load (>8*10^5 IU/mL)	5	15	0.98
DM or IFG	2	15	1.00
Fibrosis score[a] (cirrhosis)	2	1	0.66
Reduced ribavirin dose (<75%)	1	22	0.09
Reduced PEG-interferon dose (<75%)	4	6	0.01
Treatment-naïve	5	28	0.99
Species of interferon (α-2a/α-2b)	3/2	24/11	0.73

SVR, sustained virologic response; DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; PEG, pegylated.
[a]Knodell fibrosis score.

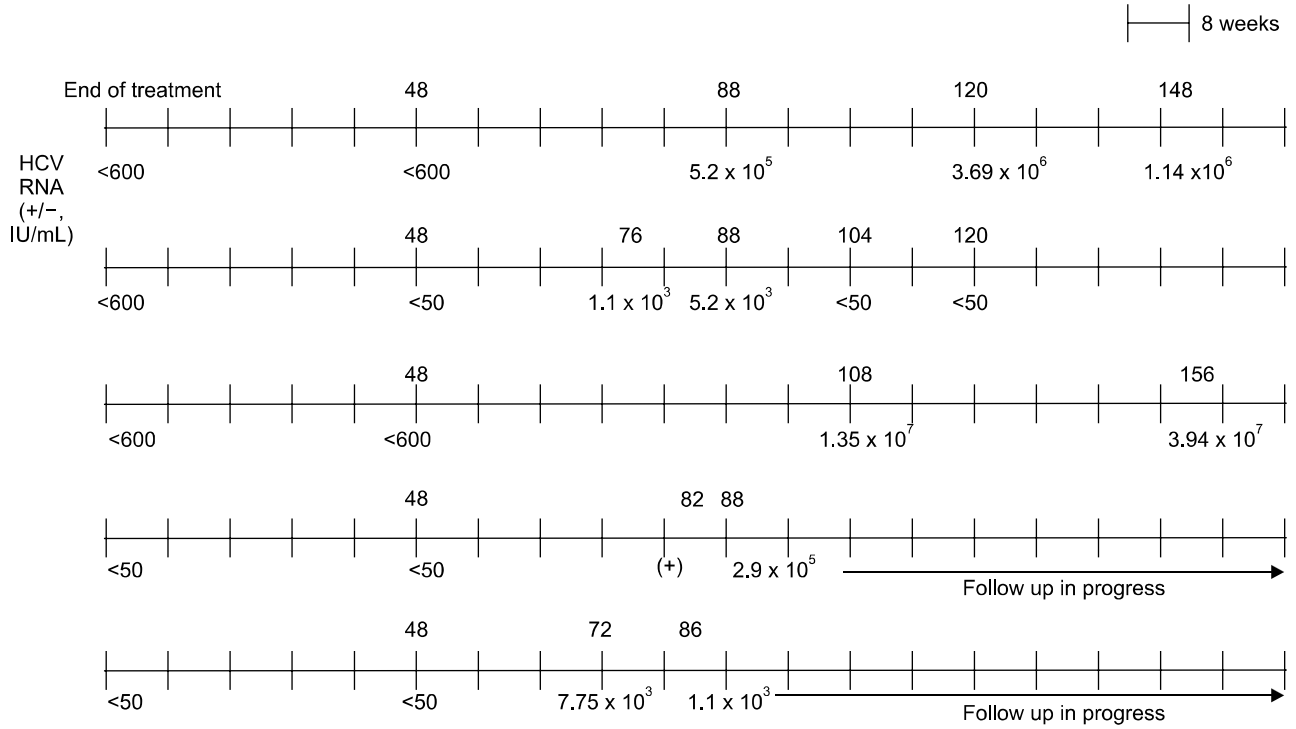

Fig. 2. Follow-up HCV-RNA in patients with relapse.

감량이 통계적으로 유의한 위험인자였으며(p=0.01), 간경변 여부, 치료 전 높은 바이러스 농도, 리바비린의 총 용량은 재발과 연관이 없었다(Table 4).

고 찰

만성 C형간염 환자들의 항바이러스 치료 후 획득한 SVR의 지속성에 대해서는 아직까지 충분한 연구가 이루어 지지 않았다. 하지만 이전의 연구를 살펴보면 1990년대의 연구들은 치료 후에도 상당수의 환자들에서 간 내 HCV RNA 가 존재하며 향후 재발함을 보고하였다.[9,10] 이 중 Reichard 등[9]은 SVR에 도달한 뒤 혈청 HCV RNA는 음성을 보인 환자 중 95%에서 간 내 HCV-RNA가 존재함을 보고하였다. 그러나 바이러스 검출 방법의 민감도가 높아진 후 최근 서구에서 발표된 연구들은 SVR을 획득한 뒤의 재발은 1% 이내에서만 발생하는 것으로 보고하고 있다. Formann 등의 연구에 의하면 187명의 SVR 환자들을 평균 29개월간 추적 관찰하였을 때 재발이 없었으며, Desmond 등의 연구에 의하면 147명의 환자들을 평균 2.3년간 추적 관찰하였을 때 1명만이 재발하여 SVR의 지속성을 주장하였다.[6,7] SVR의 지속성에 대한 연구 중 아시아인을 대상으로 한 연구는 거의 없어 2004년 Khokhar는 SVR을 획득한 57명의 파키스탄인 중 8.77%에서 재발함을 보고하였다.[8] 최근의 국내 연구에서는 SVR을 보인 73명 중 11%에서 일시적인 바이러스 혈증을 보였으나, 지속적인 바이러스 혈증은 1명에서 발생하여 1.4%의 재발률을 보인 바 있다.[11]

이번 연구는 본원에서 만성 C형간염으로 치료를 종결한 뒤 SVR을 획득한 환자들을 대상으로 SVR의 지속성 여부를 후향적으로 연구한 것이다. HCV RNA의 일시적인 바이러스 혈증을 배제하고 임상적으로 의미 있는 바이러스 재발 환자만을 분석하기 위하여 SVR 이후의 재발은 최소 1달 이상, 연속된 2번 이상의 HCV 정량검사 또는 정성검사 양성으로 정의하였다. SVR 도달 후 추적 HCV RNA 검사에서 한 차례 양성을 보인 환자는 68명 중 10명이었다. 10명 중 5명은 모두 1회의 HCV RT-PCR 검사에서 10^2 IU/mL을 보인 뒤 추적 검사에서 50 IU/mL 이하로 음전되었다. 이들은 이후 1년 이상의 기간 동안 총 3-4회의 HCV RNA 검사에서 50 IU/mL 이하로 유지되어 임상적인 의미를 갖는 바이러스 재발로 보기는 어렵다. 따라서 저자들은 1회의 HCV RNA 검사만이 양성인 5명의 환자를 제외하고 연속된 2회 이상의 HCV RNA 검사에서 양성을 보인 5명만을 임상적으로 의미 있는 재발 환자로 판단하고 재발군으로 분류하였다. 재발군에 포함된 환자들은 모두 HCV RNA 정성 검사 및 정량 검사, 추적 검사에서 지속적으로 양성을 보여 위양성의 가능성은 매우 낮다.

연속된 2회 이상의 HCV RNA 검사에서 양성을 보여 재발로 판정한 5명의 환자 중 1명은 6개월간 저농도의 바이러스 혈증(10^3 IU/mL)을 보인 뒤 특별한 치료 없이 HCV RT-PCR에서 음성으로 전환되었다. 이 환자를 제외하면, 5.8%에서 재발을 보여 최근 서구의 연구들에서 1% 이내의 재발을 보인 것과 비교하면 높은 재발률을 보였다. 재발과 연관된 요인에 대한 분석에서 페그인터페론의 총 투여량이 75% 미만으로 감량된 것이 독립적인 위험인자로 나타났다. 재발군은 모두 유전자 1형이었다. 이번 연구의 대상 환자 중 정도에 관계없이 페그인터페론의 용량 감량이 있었던 환자들은 68명 중 34명으로 50%의 환자에서 감량 투여되었다. 서구의 보고에서는 98%에서 페그인터페론의 부작용이 발생하지만 대부분이 조절 가능한 부작용으로 실제 용량 감량이 이루어진 환자는 라틴계에서 23%, 비라틴계에서 27% 정도였다.[12] 이번 연구의 대상들에서 부작용으로 인한 용량 감량이 많았으며 이러한 요인이 SVR 후의 높은 재발과 연관이 되었을 것으로 생각된다. 재발한 5명 모두 페그인터페론이 감량 투여되었으며 4명이 75% 미만의 용량으로 투여되었다. 용량 감량의 원인은 지속되는 백혈구감소, 혈소판 감소, 10% 이상의 체중감소, 원형탈모 등이었다.

또한 이번 연구의 대상 환자들 중 유전자 1형이 63.8%로 이전의 연구들에 비해 1형 유전자형의 비율이 높아 이 또한 높은 재발률의 원인이 될 수 있었을 것으로 생각된다. 동양인의 경우 페그인터페론의 반응은 서양인에 비해 높은 것으로 알려져 있었는데,[13] 이번 연구에서도 전체적인 SVR 도달은 61.5%로 높았다. 그러나 SVR 획득 이후의 바이러스 재발은 일시적인 바이러스 혈증을 제외하면, 68명 중 4명에서 재발하여 전체적으로는 5.8%, 유전자 1형만을 보면 10%의 높은 재발을 보였다. 파키스탄의 단일 기관의 후향 연구에서 SVR 이후 8.77%의 높은 재발률을 보고한 바 있어 동서양의 인종적 차이에 의한 원인도 생각해 보아야 할 것으로 생각된다. 이 연구에서 고령, 치료 전 높은 바이러스 농도, 인터페론 용량의 감량이 재발의 위험인자로 보고하였으며 유전자형에 따른 차이에 대해서는 논의되지 않았다.[8] 이번 연구에서는 인터페론 용량의 감량이 재발의 위험인자였으며 재발 환자의 수가 5명으로 적어 모두 유전자 1형이었으나 유전자 1형은 경계성의 통계적 유의성을 보였다(p=0.05).

페그인터페론 치료 후 SVR을 획득한 환자에서도 혈청 HCV RNA는 음성이지만 간조직, 부신, 신장, 림프절 등이 저장고의 역할을 하며 바이러스의 재활성화를 유발할 수 있다.[8,14] 이번 연구의 환자 중 치료 후 간생검을 시행한 환자는 없어 이에 대한 확인은 불가능하였다.

이번 연구의 대상 환자 군에 유전자 1형과 비 1형이 모두 포함되어 있으며, 페그인터페론의 재치료군도 포함되어 있어

연구 대상의 균질성이 낮다는 제한점이 있으나, 유전자 1형만을 대상으로 시행한 분석에서도 감량된 페그인터페론 총 용량이 재발과 유의하게 연관되어 있었기 때문에 향후 임상에서 환자를 치료할 때 페그인터페론 용량을 줄이는 것에 대해서는 신중한 고려가 필요할 것으로 생각된다. 최근 페그인터페론을 줄이지 않고 백혈구생성을 촉진시키는 제제나 혈소판 주사 등을 투여하면서 치료하는 임상시험도 진행 중이다. 이번 연구는 단일 의료기관에서 후향적으로 분석 하였고, 치료 종료 후 관찰 기간이 22개월로 짧았던 점과, 연구 대상이 119명으로 적었으며, 연구 기간 중 HCV RNA 정량검사의 변화로 민감도가 다르다는 제한점이 있어, 이번 연구의 결과만으로 한국인의 SVR 획득 이후의 재발에 대해 결론 내리기에는 다소 부족할 것으로 생각된다. 하지만 저자들은 이번 연구를 통하여 만성 C형간염 치료 후 SVR에 도달한 뒤에도 재발 여부에 대한 모니터링이 필요하며, 특히 간경변 또는 페그인터페론의 감량투여가 있었던 환자들에게서는 재발의 가능성에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요 하다는 것을 제시하고 있다. 또한 재발 환자 수가 적어 통계적인 유의성은 보이지 않았으나 모두 유전자 1형에서 재발이 발생하여 유전자형과의 연관성에 대하여도 대규모의 연구가 필요하겠다. 향후 국내의 SVR 획득 이후의 치료 효과에 대한 대규모의 다기관, 전향 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 만성 C형간염은 페그엔터페론과 리바비린의 병합요법을 표준 치료로 삼고 있다. 치료 반응률은 약 50-80%이며 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)에 도달하면 이후 재발률은 1% 내외인 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서는 페그인터페론과 리바비린으로 치료하여 SVR을 보인 만성 C형간염 환자들의 재발률과 그와 연관된 인자에 대하여 조사하였다.

대상 및 방법: 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원에서 2004년 8월부터 만성 C형간염으로 페그인터페론 치료를 종료한 119명 중 SVR을 보인 환자는 73명이었다(61.3%). 이 중 6개월 이상 추적 경과 관찰한 68명의 환자를 대상으로 SVR 이후의 바이러스 반응을 후향적으로 조사하였다. 재발과 연관된 위험인자로 연령, 나이, 유전자형, 과거 인터페론치료의 기왕력, 치료시작 시기의 ALT 수치, 간조직의 섬유화 정도, 치료 전 바이러스 농도, 약제의 총 용량에 대하여 조사하였다.

결과: 치료 후 SVR을 보인 환자의 비율은 유전자 1형에서 52.5% 비1형에서 65.1%였다. SVR에 도달한 68명의 환자 중 바이러스 재발은 5명에서 발생하였다. 5명 모두 유전자 1형이었으며 치료 종료 후 재발까지의 기간은 중앙값 10개월이었다. 5명의 재발 환자 중 1명은 일시적인 바이러스 혈증을 보인 후 특별한 치료 없이 소실되었다. 단변량 분석에서 페그인터페론 총 용량의 감량(p=0.005)과 간경변 유무(p=0.03)가 재발과 연관된 유의한 인자였다.

결론: SVR후 바이러스 재발은 이전의 보고에 비해 높았으며, 모두 유전자 1형에서 발생하였다. 총 페그인터페론 용량의 감량과 간경변이 SVR 후 바이러스 재발과 연관된 유의한 위험인자였다. 따라서, 만성 C형간염 치료 후 SVR에 도달한 뒤에도 재발 여부에 대한 모니터링이 필요하며, 특히 페그인터페론이 감량투여되었거나 간경변이 있는 환자들에게서는 재발의 가능성에 대한 면밀한 추적 관찰이 필요하겠다.

색인단어: 만성 C형간염, 페그인터페론, 지속적 바이러스 반응, 재발

REFERENCES

1. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006; 144:705-714.
2. Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. Intervirology 2006;49:70-75.
3. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998;339:1485-1492.
4. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998;352:1426-1432.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982.
6. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. J Viral Hepat 2006;13:311-315.
7. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:507-511.
8. Khokhar N. Late relapse in chronic hepatitis C after sustained viral response to interferon and ribavirin. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:471-472.
9. Reichard O, Glaumann H, Frydén A, et al. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. Hepatology 1995;21:918-922.

10. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. J Med Virol 2004;74:406-413.
11. Kim CH, Park BD, Lee JW, et al. Durability of a sustained virologic response in combination therapy with interferon/peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. Korean J Hepatol 2009;15:70-79.
12. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. N Engl J Med 2009;360:257-267.
13. Missiha S, Heathcote J, Arenovich T, Khan K; Canadian Pegasys Expanded Access Group. Impact of asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2007;102:2181-2188.
14. Pham TN, MacParland SA, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. J Virol 2004;78:5867-5874.