

ORIGINAL ARTICLE

만성 C형 간염에서 페그인터페론과 리바비린의 병합치료시 치료 순응도의 중요성

고평곤, 김민정, 김혜진, 은혁수, 김의식, 김윤정, 이수윤, 문희석, 이엄석, 김석현, 이병석, 이현영
충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

Importance of Medication Adherence to Peginterferon-Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C

Pyung Gohn Goh, Min Jung Kim, Hye Jin Kim, Hyuk Soo Eun, Eui Sik Kim, Yun Jeung Kim, Soo Youn Lee, Hee Seok Moon, Eaum Seok Lee, Seok Hyun Kim, Byung Seok Lee and Heon Young Lee

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background/Aims: The combination therapy with peginterferon and ribavirin is a standard treatment for patients with chronic hepatitis C. However, because of the long duration of the treatment and many complications, the reduction of adherence frequently occur. This study aimed to assess influences of reduced medication adherence in the combination therapy of chronic hepatitis C patients.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 82 patients with chronic hepatitis C who received a combination therapy with peginterferon and ribavirin. The patients were categorized into 3 subgroups on the basis of medication adherence. Group 1 comprised patients who received $\geq 80\%$ of the recommended dosage of both peginterferon and ribavirin. Group 2 comprised those patients who received $\geq 80\%$ of the recommended dosage of only 1 drug. The patients of Group 3 received $<80\%$ of the recommended dosage of both the drugs.

Results: Sustained virologic response (SVR)s of patients in Group 1, 2 and 3 were 85.4% (41/48), 85.7% (18/21), and 38.5% (5/13), respectively ($p=0.002$). SVRs of genotype 1 patients in Group 1, 2 and 3 were 84.2% (16/19), 75% (9/12), and 14.3% (1/7), respectively ($p=0.003$). SVRs of genotype non-1 patients in Group 1, 2 and 3 were 86.2% (25/29), 100% (9/9), and 66.7% (4/6), respectively ($p=0.196$). Furthermore are SVRs significantly differed with the degree of medication adherence to either peginterferon or ribavirin ($p=0.003$ and 0.021 , respectively). In multivariate analysis, the peginterferon dose was a significant independent factor associated with SVR.

Conclusions: Medication adherence of chronic hepatitis C patients to the combination therapy with peginterferon and ribavirin is very important for achieving SVR. In particular, we think that genotype 1 patients should maintain higher adherence than genotype non-1 patients. (Korean J Gastroenterol 2011;57:294-301)

Key Words: Hepatitis C; Peginterferon; Ribavirin; Medication adherence

서론

전세계적으로 약 1억 7천만 명이 만성적으로 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 감염되어 있는 것으로 추

정되며, 매년 약 3-4백만 명의 새로운 감염자가 발생하는 것으로 알려져 있다.¹

우리나라에서는 40세 이상 인구의 약 1.3%가 HCV에 감염되어 있는 것으로 보고되고 있다.²

Received August 22, 2010. Revised December 2, 2010. Accepted December 6, 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: 이병석, 301-721, 대전 중구 문화로 33, 충남대학교병원 내과

Correspondence to: Byung Seok Lee, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 33, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea.
Tel: +82-42-280-7164, Fax: +82-42-257-5753, E-mail: gie001@cnuh.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

만성 C형 간염 환자들은 HCV 감염 후 20년 뒤에는 20%에서 간경변증으로 이행되고, 1-4%에서 간세포암이 발생하게 된다.^{3,4} 이러한 합병증의 발생과 진행을 막기 위해 초기에 HCV를 박멸하는 것이 필요하며, 이를 위해 현재 페그인터페론과 리바비린의 병합치료가 표준치료로서 널리 이용되고 있고, 60-70% 내외의 완치율을 보이고 있다.

페그인터페론과 리바비린의 병합 치료 효과는 치료 종료 시점과 종료 후 6개월에 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 의미하는 지속 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)이 현재 널리 이용되고 있다.⁵ 기존의 연구에서 SVR에 영향을 미치는 인자로 HCV의 유전자형, 또는 치료전 환자의 간염유화정도, 초치료 여부, 치료전 HCV 양, 심지어 인종에 따라 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{6,7}

좋은 치료 결과를 위해 높은 치료 순응도는 예전부터 치료의 중요한 부분이었다. 후천성 면역 결핍증에 대한 치료나 결핵 치료와 같이 오랜기간 치료를 받아야 하는 경우는 더욱 그렇다.^{8,9}

HIV 감염에 대한 치료뿐만 아니라 다른 질환에서 치료의 순응도에, 매일 복용해야 하는 약물의 수 또는 치료에 요구되는 식이제한, 복약 빈도, 약의 크기, 병합치료 여부 등이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{10,11} 이런 면에서 만성 C형 간염의 치료는 간단하지 않는 치료이다.

과거 인터페론의 경우 주 3회의 피하주사를 맞아야 했지만, 현재는 페그인터페론의 개발로 주 1회의 피하주사로 치료가 보다 편해졌으며, 치료 효과도 좋아졌다.¹² 하지만 아직도 페그인터페론과 리바비린의 병합치료는 주 1회의 피하 주사와 하루 2회의 경구약 섭취를 24주 또는 길게는 48주를 지속해야 하는 치료 방법이다. 이 뿐 아니라 치료에 따른 부작용으로 정기적인 혈액검사를 시행해야 하는 어려움이 있다. 이렇게 복잡하고 긴 치료 과정으로 인해 치료 과정을 끝까지 마치지 못하는 환자들도 발생하고 있다. 또한 치료 중간에 발생하는 부작용으로 인해 용량의 감량이 불가피한 경우가 생길 수 있고, 이로 인해 치료 과정을 다 마쳤다 하더라도 예정된 투여 용량에 미치지 못하는 경우들이 있다. 이러한 어려움들은 결국 치료 순응도의 저하로 이어지게 된다. 이번 연구는 만성 C형 간염 환자들에서 빈번히 경험할 수 있는 치료 순응도 저하가 페그인터페론과 리바비린의 병합치료에 미치는 영향 그 중요성에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 12월부터 2009년 8월까지 충남대학교병원에서 만성 C형 간염 또는 이로 인한 대장성 간경변증으로 진단을 받

은 18세 이상의 환자들 중 페그인터페론과 리바비린 병합치료를 시행받은 87명을 대상으로 하였다. 이들은 모두 정성 검사로 혈청 HCV RNA가 양성이었으며, 만성 C형 간염 환자들은 혈중 ALT 수치가 정상 상한치보다 상승되어 있는 경우였다. 이 중 추적관찰이 되지 않은 5명이 제외되었고, 82명의 환자들을 대상으로 의무기록을 토대로 후향적으로 연구를 시행하였다.

2. 방법

C형 간염 바이러스의 유전자형이 1형인 환자에서 페그인터페론 2a (Pegasys[®]: F.Hoffmann-La Roche, Ltd. Basel, Switzerland)는 180 ug/주의 용량으로 48주동안 피하주사하였고, 리바비린은 1,000 mg/일(체중 75 kg 미만) 또는 1,200 mg/일(체중 75 kg 이상)의 용량으로 매일 경구 투여하였다. 유전자형 2형 또는 3형인 환자인, 비 1형 환자는 페그인터페론을 상기와 동일한 용량으로 24주간 투여하였고, 리바비린은 800 mg/일로 24주간 투여하였다.

페그인터페론 용량은 절대 호중구 수치가 750 /mm³ 미만, 혈소판 수치가 50,000/mm³ 미만으로 감소 시에 75%로 감량하였고 회복되지 않으면 50%까지 감량하였다. 절대 호중구 수치가 500/mm³ 미만, 혈소판 수치가 30,000/mm³ 미만으로 감소하면 투약을 중지하고, 절대 호중구 치가 1,000/mm³ 이상, 혈소판치가 100,000 mm³ 이상으로 회복되면 초기 용량의 50%로 다시 투여하였다. 리바비린의 용량은 혈액색소가 10 g/dL 미만으로 감소할 경우 600-800 mg으로 감량하였고, 8 g/dL 미만으로 감소하면 투약을 중지하였다. 리바비린의 재투여는 임상양의 판단하에 결정하였고, 재투여하지 않는 경우에는 남은 기간 동안 페그인터페론 단독치료를 유지하였다.

혈액검사와 생화학검사는 치료 전과 치료 후 첫 달 동안은 2주 간격, 그 이후로는 4주간격, 치료 종료 후에는 4-8주간격으로 검사하였으며, 방문 시마다 부작용을 확인하였다.

부작용이 발생하였을 시에는 매주마다 혈액검사 또는 외래 추적관찰을 지속하였다.

유전자형 검사는 VERSANT[®] HCV genotype assay (LiPA, Bayer, NY, USA)로 검사하였고, 정성검사는 Ampli-cor HCV amplification kit (version 2.0, Roche Molecular diagnosis, IN, USA), 정량검사는 Amplicor HCV monitor test (version 2.0, Roche Molecular diagnosis, IN, USA)를 이용한 역전사중합효소연쇄반응법을 사용하여 측정하였다. 정성검사는 치료 전, 치료 종료 시 및 치료 종료 후 24주에, 정량검사는 치료 전, 치료 12주째와 치료 종료 시에 시행하였다. 갑상선 기능 검사는 치료 전, 치료 12주 및 치료 종료 시에 시행하였다.

바이러스 반응의 정의는 치료 종료 시점과 치료 종료 6개

Table 1. Characteristics of Patients at Baseline

Characteristics	Total patients (n=82)
Age (years, mean±SD)	52.4±9.3
Gender (male/female)	48/33 (58.5%/41.5%)
Genotype 1/non-1	38/44 (46.3%/53.7%)
Serum ALT level (U/L, mean ± SD)	92.6±78.6
Baseline HCV RNA Viral load ($\times 10^5$ IU/mL)	16.7±27.3
Naïve/Re-treated group	73/9 (89%/11%)
Cirrhosis (%)	10 (12.2%)

월에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 지속 바이러스 반응(sustained virologic response)으로 정의하였다.

이번 연구에서 치료 순응도에 따라 환자군을 나누는 기준으로는 페그인터페론 또는 리바비린의 전체 투여 예정 용량 중 투여된 용량의 정도에 따라 구분하였다. 페그인터페론 및 리바비린이 모두 전체 투여 용량의 80% 이상 투여받은 환자들을 1군, 페그인터페론 또는 리바비린 중 어느 한 가지만 80% 미만으로 투여받은 환자들을 2군으로 지정하였고, 페그인터페론과 리바비린 모두 80% 미만의 용량으로 투여받은 환자들을 3군으로 하였다. 전체 환자군과 함께 유전자 1형과 비 1형 환자군에 대해서도 같은 방법으로 그룹을 나누었다. 또한 투여 용량의 감량 없이 전 치료 기간을 마친 경우와 용량의 감량은 있었지만, 전 치료 기간을 마친 경우, 그리고 조기 중단된 경우로 환자군을 나누어서 평가를 하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 세 그룹 간에 특성을 비교하기 위해 범주형 변수에 대해서 Fisher's exact test를 이용하였고, 지속 바이러스반응에 영향을 주는 단변량 분석 역시 Fisher's exact test를 이용하였다. 다변량 분석에는 logistic regression model을 이용하였다.

모든 분석에서 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 기본 특성

대상 환자는 총 82명으로 이 중 38명이 유전자 1형이었고, 비 1형이 44명으로 좀 더 많았다. 이 전에 인터페론 치료를 받은 적이 있는 경우가 9명이었고, 73명은 초치료 환자들이었다. 82명의 환자들 가운데 11명(13%)이 조기에 치료가 중단되었다. 영상학적으로 10명(12.2%)의 환자들 간경변증으로

Table 2. SVR Rate according to Medication Adherence

Medication adherence	Patients achieving SVR		
	All patients (n=82)	Genotype 1 patients (n=38)	Genotype non-1 patients (n=44)
Group 1 ^a	41/48 (85.4%)	16/19 (84.2%)	25/29 (86.2%)
Group 2 ^b	18/21 (85.7%)	9/12 (75%)	9/9 (100%)
Group 3 ^c	5/13 (38.5%)	1/7 (14.3%)	4/6 (66.7%)
p-value	0.002	0.003	0.196

SVR, sustained virologic response.

^aPatients who received $\geq 80\%$ of the recommended dosage of both peginterferon and ribavirin.

^bPatients who received $\geq 80\%$ of the recommended dosage of only 1 drug and $<80\%$ of the recommended dosage of other drug.

^cPatients who received $<80\%$ of the recommended dosage of both peginterferon and ribavirin.

진단이 되었다. 이 외에 기본적인 환자들의 특성을 Table 1에서 정리하였다.

2. 치료 용량에 따른 지속 바이러스 반응(SVR)의 평가

82명의 환자들 가운데 48명(58.5%)이 페그인터페론과 리바비린 모두 80% 이상 투여받았으며, 21명(25.6%)이 둘 중 어느 한 가지만 80%이상으로 투여받았고, 13명(15.9%)이 페그인터페론과 리바비린이 모두 80% 미만으로 투여받았다. 이들에 따른 각각의 SVR의 도달률은, 1군이 48명 가운데 41명(85.4%), 2군은 21명 중 18명(85.7%) 그리고 3군은 13명 가운데 5명(38.5%)으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.002$).

38명의 유전자 1형 환자들만을 대상으로 평가하였을 때, 1군에 해당되는 환자 19명 중 16명이 SVR에 도달하였다. 2군은 12명 중 9명이, 3군은 7명 중 1명이 각각 SVR에 도달하였다. 유전자 1형 환자들만을 대상으로 분석한 경우에서도 각 그룹별 SVR의 도달률은 통계학적 유의성을 보였다($p=0.003$). 44명의 유전자 비 1형 환자들을 대상으로 분석하였을 때는, 1군 29명 중 25명(86.2%)이 SVR에 도달하였고, 2군은 9명 중 9명(100%), 3군은 6명 중 4명이 각각 SVR에 도달하였다. 유전자 비 1형을 대상으로 하였을 때는 투여 용량에 따른 SVR 도달률에 통계학적 유의성이 없었다($p=0.196$) (Table 2).

3. 지속 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자

이번 연구에서 82명 가운데 64명(78%)이 SVR에 도달하였고, 나머지 18명은 SVR에 도달하지 못하였다. 이들을 두 군으로 나누어서 단변량 분석시, 유전자형과 페그인터페론의 투여 용량, 리바비린의 투여 용량, 초치료 여부가 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 이들의 다변량 분석 결과, 페그 인터페론 $<80\%$ 과 인터페론 재치료가 SVR에 독립적 영향을 미치는 인자로 나타났다(Table 4).

Table 3. Univariate Analysis for Factors Influencing SVR

	Patients achieving SVR (n=64)	Patients without SVR (n=18)	p-value
Gender			
Male	40 (62.5%)	8 (44.4%)	0.170
Female	24 (37.5%)	10 (55.6%)	
Age (years)	51.9±9.5	54.5±8.2	0.302
Genotype			
Type 1	26 (40.6%)	12 (66.7%)	0.050
Type non-1	38 (59.4%)	6 (33.3%)	
HCV viral load			
HCV RNA ($\times 10^5$)	17.0±30.4	15.7±10.7	0.853
HCV RNA $\geq 8 \times 10^5$	33 (51.6%)	13 (72.2%)	0.119
ALT(IU/L)	92.8±84.0	92.1±57.4	0.972
Naïve	60 (93.8%)	13 (72.2%)	0.021
Halted period (≥ 1 week)	27 (44.2%)	8 (44.4%)	0.864
Period (weeks)	3.4±3.3	2.2±1.4	0.318
Peginterferon dose			
$\geq 80\%$	56 (87.5%)	10 (55.6%)	0.003
$< 80\%$	8 (12.5%)	8 (44.4%)	
Ribavirin dose			
$\geq 80\%$	44 (68.8%)	7 (38.9%)	0.021
$< 80\%$	20 (31.2%)	11 (61.1%)	

SVR, sustained virologic response.

4. 치료 순응도와 치료 기간의 관계

치료 순응도를 투여된 약물의 총량으로 평가한다고 하였을 때, 투여된 약물의 총량을 결정하는 인자들 중 치료 기간의 정도가 많은 비중을 차지한다. 이번 연구에서 예정된 치료 기간을 100%로 하였을 때, 치료를 받은 기간을 각각 100-90%, 90-80%, 80-70%, 70-60%, $< 60\%$ 구분하여 페그인터페론과 리바비린의 투여된 양을 분석해 보았다. 100-90%의 치료 기간을 채운 72명의 환자들 중 페그인터페론 투여량이 80% 이상인 경우가 66명이었고, 80-60%의 투여량을 채운 경우가 6명이었다. 80-70%이 치료기간을 채운 경우와 70-60% 치료기간을 채운 경우가 각각 1예있었고 각각 80-60% 투여량을 보였다. 60% 미만의 치료 기간을 채운 경우는 8예가 있었고, 모두 60% 미만의 투여량을 보였다. 리바비린의 경우에는 100-90%의 치료 기간을 채운 경우, 80%이상 용량이 투여된 경우가 50예, 80-60% 용량이 투여된 경우가 15예, 60%미만으로 투여된 경우가 7예가 있었다. 80-70%이 치료기간을 채운 경우와 70-60% 치료기간을 채운 경우가 각각 1예가 있었고 각각 80-60% 투여량을 보였다. 60% 미만의 치료 기간을 채운 경우는 8예가 있었고, 역시 모두 60% 미만의 투여량을 보였다. 리바비린의 경우 90% 이상의 치료기간을 채웠어도, 60% 미만의 투여용량이 있는 이유는 빈혈이 8g/dL 이하로 심해졌을 경우 페그인터페론만 유지하였어도 치료기간을 지속한 것으로 평가하였기 때문이다(Table 5).

Table 4. Multivariate Analysis for Factors Influencing SVR

		Multivariate analysis		
		OR	95% CI	p-value
Genotype	Type 1	1		
	Type non-1	2.86	0.82-9.95	0.098
Peginterferon dose	$< 80\%$	1		
	$\geq 80\%$	4.92	1.14-21.22	0.033
Ribavirin dose	$< 80\%$	1		
	$\geq 80\%$	2.12	0.55-8.18	0.272
Naïve	No	1		
	Yes	8.4	1.52-46.20	0.014

SVR, sustained virologic response.

Table 5. Peginterferon and Ribavirin Dose according to Treatment Periods

Treatment period	Dose of peginterferon			Dose of ribavirin		
	$\geq 80\%$	80-60%	$\leq 60\%$	$\geq 80\%$	80-60%	$\leq 60\%$
100-90%	66	6	0	50	15	7
90-80%	0	0	0	0	0	0
80-70%	0	1	0	0	1	0
70-60%	0	1	0	0	1	0
$< 60\%$	0	0	8	0	0	8
p-value	0.00			0.00		

5. 투약의 조기 중단 또는 용량 감량의 원인과 SVR 도달률의 차이

이번 연구에서 치료 과정을 끝까지 마치지 못한 경우는 총 11예가 있었다. 조기 중단의 원인으로는 3예에서 호중구 감소증이 심하게 발생한 경우였으며, 3예는 환자의 자의로 중단된 경우였다. 그리고 패혈증과 우울증, 심한 구강 점막염, 호흡곤란 그리고 심한 가려움증이 각각 1예씩 있었다.

페그인터페론 또는 리바비린의 투약 중 한 번이라도 용량 조절이 필요했던 경우가 82명 가운데 총 63명(76%)이었다. 용량 조절이 필요했던 원인 중 페그인터페론 투약에 따른 호중구 감소증이 63명 중 31명(49%)으로 가장 많이 비중을 차지하였고, 리바비린 투약에 따른 빈혈이 22명으로 34%를 차지하였다. 이 외 원인으로 혈소판감소증, 전신쇠약감, 구내염, 우울증이 있었다(Fig. 1).

용량 조절을 하였지만, 치료 기간을 다 채운 경우가 54명이었다. 용량을 감량하지 않고, 치료기간을 다 채운 17명과, 용량 조절을 하고 치료기간을 다 채운 54명, 그리고 조기 중단된 11명에 대해서 각각 SVR 도달률을 비교하였다. 감량이 필요했던 54명 가운데 48명(88.9%)에서 SVR에 도달하였고, 감량을 하지 않고, 치료기간을 다 완주했던 17명 중에서는 13명(76.5%)이 SVR에 도달하였다. 두 군 간에 차이에 있어서 통계적 유의성은 없었다($p=0.237$). 조기 중단한 11명 중 SVR

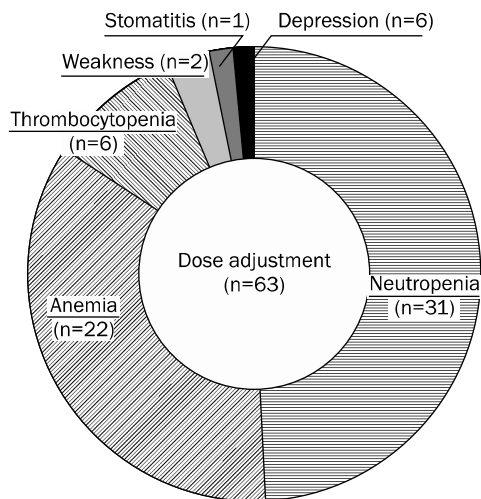


Fig. 1. Cause of dose adjustment in combination therapy (n=63).

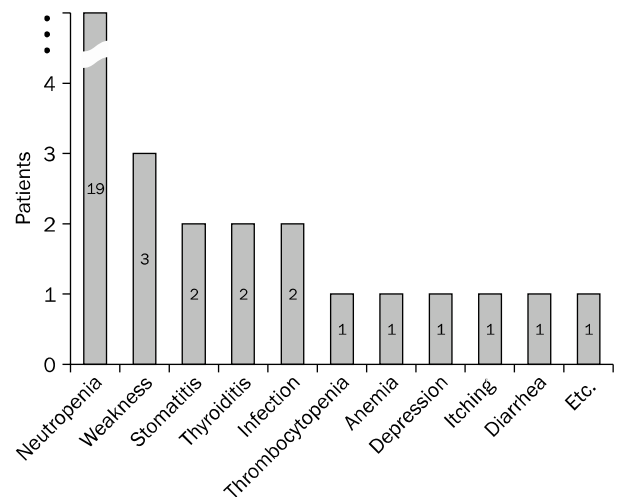


Fig. 3. Cause of halted period in combination therapy (n=34).

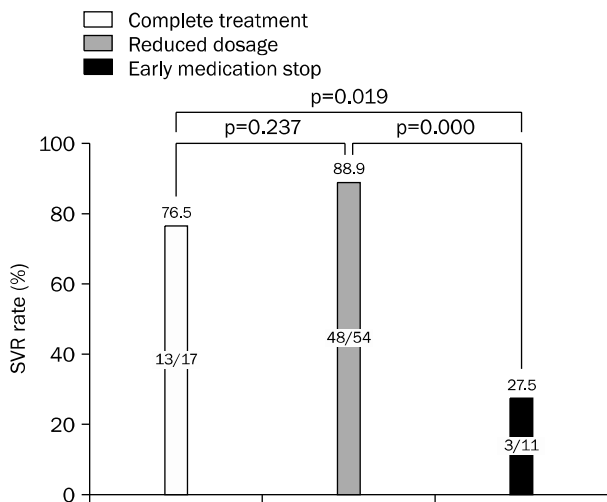


Fig. 2. SVR rate according to the level of treatment accomplishment. SVR, sustained virologic response.

에 도달한 경우는 3예(27.5%)였는데, 감량을 하지 않고 치료 기간을 완주한 군과 조기중단한 군 사이에 SVR 도달률은 유의한 차이를 보였다($p=0.019$). 그리고 감량을 시행한 군과 조기 중단한 군 사이에 SVR 도달률 역시 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.000$) (Fig. 2).

6. 투약 중 휴약기가 필요했던 원인

전체 82명 가운데 34명(41%)에서 휴약기를 갖었으며, 그 원인으로는 역시 호중구 감소증이 19예(55%)로 가장 많았으며, 전신쇠약감이 3예, 구내염 2예, 감염증 2예가 있었다. 그리고 치료와 연관되어 발생한 갑상선 기능 이상이 3예가 있었고, 이중 2예에서 휴약이 필요하였다(Fig. 3). 휴약기를 통해 34명 중에 27명(79%)이 치료를 끝까지 유지할 수 있었다.

고 찰

만성 C형 간염에서 페그인터페론과 리바비린의 병합치료는 표준치료로서 널리 사용되고 있다. 과거 주 3회의 주사가 필요했던 기존의 인터페론을 사용하던 것과 비교해서, 주 1회의 사용만으로 더 좋은 치료 효과를 보이는 페그인터페론의 등장은 만성 C형 간염을 치료받고 있는 환자들에게 보다 수월한 치료 과정을 주었다.¹³⁻¹⁵ 그럼에도 불구하고, 아직도 페그인터페론과 리바비린의 병합치료 과정은 만성 C형 간염 환자들에게는 길고도 쉽지 않은 과정인 경우가 많다.

이 병합치료에 의한 만성 C형 간염의 치료 과정의 어려움은, 첫째로는 유전자형에 따라 짧게는 24주, 길게는 48주 간의 기간이 걸리는 긴 치료과정이다. 둘째로는 치료 약제에 의한 부작용들이다. 페그인터페론과 리바비린의 병합치료와 관계된 부작용에는 피부소양감, 발열, 근육통, 관절통, 두통 등의 독감 유사 증상, 피로감, 전신쇠약감, 불면증, 우울증이 있을 수 있고, 혈액학적으로 호중구 감소증과 용혈성 빈혈 등이 있을 수 있다.¹⁶

특히, 치료 약제와 관련해서 발생하는 부작용은 약제의 용량을 감량하거나 휴약 또는 조기 중단을 해야 하는 상황을 초래할 수 있고, 이로 인해 페그인터페론 또는 리바비린의 투여 용량이 예정된 치료 용량에 미치지 못하는 경우가 발생하게 된다.

기존의 연구에서 SVR에 영향을 미치는 인자들에는 HCV 유전자형, 치료 전 HCV RNA 양, 간 조직조건, early virologic response (EVR), rapid virologic response (RVR), 인종 등이 알려져 있다.^{16,17} 하지만 치료약제의 적절한 투약 유지를 의미하는 치료 순응도가 SVR에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않았다.

이번 연구에서 전체 환자를 대상으로 분석하였을 때 뿐만 아니라 유전자 1형과 비 1형으로 나누어서 분석하였을 때 모두 페그인터페론과 리바비린의 전체 투여 용량이 모두 80% 이상 투여된 군이 다른 두 군보다 높은 SVR 도달률을 보였다. 최근 발표된 한 연구에서는, 치료 순응도의 차이가 유전자 1형과 비 1형에서 모두 SVR의 도달률에 유의한 차이를 보임을 보고하였다.¹⁸ 하지만 이번 연구에서는 전체 환자를 대상으로 한 경우와 유전자 1형에서는 세 군간의 차이에 통계적 유의성이 있었지만, 유전자 비1형에서는 세 군간의 SVR 도달률의 차이에 통계적 유의성이 없었다. 다른 연구 결과와 차이를 보이는 이유로, 전체 환자군이 충분히 많지 않기 때문에 발생한 차이로 판단되었다. 하지만, 이런 결과를 통해 치료 순응도가 SVR에 도달하는데 중요함을 알 수 있으며, 유전자형 1형이 비 1형에 비해 보다 높은 치료 순응도가 필요할 것으로 판단되었다. 이것은 유전자 1형이 비1형에 비해 병합치료에 대한 치료 반응이 낮기 때문으로 이해된다.^{16,17}

SVR에 영향을 미치는 인자들로 유전자형과 초치료 여부, 페그인터페론 용량, 리바비린 용량이 각각 통계적으로 유의하게 나왔으며, 다변량 분석에서는 페그인터페론 용량 <80%와 인터페론 재치료 여부만이 SVR과 독립적인 연관성을 보였다. 이런 결과는 기존의 연구에서 SVR에 영향을 미치는 인자들로 알려진 것들과 유사하였다.¹⁹⁻²¹ 리바비린 용량이 다변량 분석에서 통계적 유의성이 없었으나 이 역시 연구의 환자군이 충분히 많지 않기 때문으로 생각되었다.

페그인터페론과 리바비린의 병합치료 시에 치료와 관련된 부작용은 매우 빈번하다. 여러 연구에서 병합치료를 받는 환자의 75%가 적어도 하나 이상의 전신 부작용을 경험하는 것을 보고하였고,^{22,23} 이번 연구에서 치료약제의 감량이나 중단이 필요할 정도의 합병증을 보인 경우가 전체의 78%였다. 약제의 부작용이 발생하였을 때, 임상에서 일차적으로 감량을 하게 된다. 2004년 대한 간학회에서 제정한 가이드라인에 따르면, 페그인터페론의 경우 호중구(ANC)가 $ANC < 750 \text{ cells/mm}^3$ 로 떨어지거나, 혈소판이 $50,000 \text{ cells/mm}^3$ 이하로 감소할 경우 감량하도록 하고 있으며, 리바비린의 경우 혈색소가 10 g/dL 이하로 감소하면 감량하도록 하고 있다.⁵

최근 HCV 치료에 관한 연구에서 부작용으로 인해 치료를 조기 중단하는 경우는 10-20% 정도 보고되고 있고,²⁴ 조기 중단한 경우의 SVR 도달률 역시 20% 내외로 보고되었다.¹⁸ 이번 연구에서도 약제를 조기 중단한 경우가 SVR의 도달률이 매우 낮았으며, 이는 감량하고 치료를 끝까지 유지한 경우에 비해 유의하게 낮은 수치였다(Fig. 2). 이런 결과를 통해 치료의 조기 중단이 SVR 도달률 저하의 주된 원인임을 알 수 있으며, 이는 낮은 약제 투여 용량에 기인한 것으로 판단된다. 반면에 약제를 감량하면서, 끝까지 투여를 유지하였던 경우는

비록 총 약제 투여율에는 미치지 못할지라도, 페그인터페론의 경우 80% 이상에서 80%이상의 약제 투여율을 유지할 수 있었고, 리바비린의 경우 60% 정도에서 80% 이상의 약제 투여율을 유지할 수 있었다. 그 결과 전체 치료 기간을 감량없이 치료를 마친 군과 비교하여 SVR의 도달률에 통계학적 차이가 없었다(Fig. 2). 이러한 결과는 치료 기간을 최대한 완주하는 노력이 중요함을 시사하고 있으며, 이것은 치료를 유지한 기간과 투여된 약제의 용량과의 관계를 Table 5에서 보여주듯이, 적절한 치료기간의 유지가 적절한 약제 투여 용량을 유지하는데 중요하기 때문이다. 따라서 만성 C형 간염의 긴 치료 기간 동안 부작용이 발생시 조기 중단을 조기에 결정하기 보다, 감량 또는 휴약 등을 통해서 끝까지 치료를 유지하는 노력이 중요할 것으로 생각된다.

치료 약제의 감량 없이 전체 치료 기간을 완주한 이들의 SVR의 도달률은 76.5%이고, 감량한 환자들만을 대상으로 한 SVR의 도달률이 88.9%로 평균적인 SVR을 훨씬 상회하는 결과가 나온 것은 숙주와 바이러스 사이에 상호작용이 복잡하며, 이러한 것이 치료 과정에 미치는 영향이 환자 개개인마다 다양하기 때문에, 꼭 투여된 치료 용량과 치료 반응률이 정비례 관계를 이루는 것이 아니라는 측면에서 이해될 수 있다.¹⁸

치료에 따른 부작용이 너무 심해서 치료를 중단하는 경우라면, 어쩔 수 없겠지만, 의료진에 판단하기에 치료를 중단할 정도는 아니지만, 환자가 견디기 힘들어 하여 치료를 중단해야 하는 경우가 있다. 이번 연구에서도 3명이 자의로 치료를 중단하였다. 치료를 가능한 끝까지 지속시키는 것이 SVR을 얻는데 매우 중요하기에, 치료 전 환자들에게 충분한 설명과 치료에 대한 교육이 중요하다. Manns²⁵는 환자와 가족들에게 치료의 부작용과 예상되는 사항들에 대해 적절히 알리는 것이 최상의 순응도를 얻는데 중요함을 강조하였다.

실제로 만성 C형 간염 환자의 치료에 대한 교육이 치료 순응도에 미치는 영향을 알아본 한 연구에서는, 치료 첫 3개월 동안 교육을 받은 환자군이 그렇지 않은 군에 비해 치료 순응도가 유의하게 높았음을 보고하였다.²⁶

이번 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 대상 환자의 수가 적고 균일한 환자군이 아니며, 유전자 형의 분포에 있어서도 1형보다 비 1형이 더 많이 포함되어 있어 우리나라 유전자형의 구성 비율과 다른다는 한계점이 있다. 또한 비 1형 환자들에 대해서 EVR 조사가 이루어지지 않아 이 연구에서는 분석 항목에 포함되지 못하였다. 그리고 초치료 군과 인터페론 재치료 군에서 SVR의 도달률에 차이가 있음에도 모두 포함시켜 순응도를 분석한 한계가 있겠다.

또한 순응도를 평가하는 기준을 치료 용량의 80% 이상과 미만으로 잡아서 조기 중단된 환자들의 투여받은 용량이 50% 미만으로 투여된 경우도 80% 미만으로 포함되어, 80% 미만

으로 투여된 환자군들의 SVR이 보다 하향 평가된 한계가 있다.

결론으로 이 연구를 통해서 치료 순응도가 보다 높은 SVR을 얻는데 중요한 요소임을 알 수 있으며, 특히 치료 반응이 낮은 유전자형 1형이 비 1형에 비해서 SVR에 도달하는 보다 높은 치료 순응도를 필요로함을 알 수 있었다. 그리고 높은 치료 순응도를 유지하기 위해 약제의 감량 또는 휴약 등을 통해 치료 기간을 최대한 완주하기 위한 환자과 의료진의 노력이 중요할 것으로 판단된다. 또한 환자들의 순응도를 높이고, 환자 자의로 치료를 중지하는 것을 줄이기 위해 우리나라 실정에 맞는 페그인터페론과 리바비린 병합치료에 대한 교육 프로그램의 개발이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 만성 C형 간염에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법 치료 시 치료에 동반되는 어려움으로 약물 순응도가 감소하는 경우가 빈번히 발생하고 있다. 이에 저자들은 만성 C형 간염 치료에서 치료 순응도의 감소가 치료 반응에 미치는 영향과 치료시 순응도의 중요성에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법: 2005년 12월부터 2009년 8월까지 본원에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료를 마친 만성 C형 간염 환자 87명 중에서 추적이 되지 않은 5명을 제외한 82명의 환자들을 대상으로 하여 후향적으로 분석하였다. 80% 이상의 페그인터페론 및 리바비린 용량을 투여받은 환자들을 1군, 페그인터페론 또는 리바비린 중 어느 한 가지만 80% 미만으로 투여받은 환자들을 2군, 80%미만의 페그인터페론과 리바비린 용량으로 투여받은 환자들을 3군으로 지정하였다.

결과: 유전자 1형과 비 1형을 모두 포함하여 세 군으로 나누었을 때, 지속 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)이 1군에서 85.4% (41명/48명), 2군에서 85.7% (18명/21명), 3군에서는 38.5% (5명/13명)으로 나타났다($p=0.002$). 38명의 유전자 1형만을 대상으로 하였을 때, SVR이 1군이 84.2% (16명/19명), 2군은 75% (9명/12명), 3군은 14.3% (1명/7명)였고($p=0.003$), 44명의 유전자 비 1형을 대상으로 하였을 때, SVR이 1군이 86.2% (25명/29명), 2군이 100% (9명/9명), 3군이 66.7% (4명/6명)를 보였다($p=0.196$). 또한 단변량 분석에서 페그인터페론과 리바비린의 각각의 치료 순응도가 SVR에 영향을 미치는 인자들이었고, 다변량 분석에서는 페그인터페론의 용량이 SVR에 영향을 미치는 독립적인 인자였다.

결론: 만성 C형 간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료 시 약물 순응도는 SVR을 얻는데 매우 중요하며, 특히, 유전자 1형에서는 비 1형에 비해 보다 높은 치료 순응도가 필요할 것으로 판단된다.

색인단어: C형 간염; 페그인터페론; 리바비린; 약물순응도

REFERENCES

1. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
2. Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. *Intervirolgy* 2006;49:18-22.
3. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311-1316.
4. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-1440.
5. Hwang SG. Current clinical practice: KASL guideline of management of chronic hepatitis C. *Korean J Med* 2005;69:713-717.
6. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, et al. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. The International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 2000;119:1317-1323.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
9. Chesney MA, Ickovics J, Hecht FM, Sikipa G, Rabkin J. Adherence: a necessity for successful HIV combination therapy. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S271-S278.
10. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-872.
11. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-1884.
12. Dimitroulopoulos D, Petroulaki E, Manolakopoulos S, et al. Peginterferon/ribavirin treatment achieves a higher compliance rate than interferon/ribavirin combination in patients chronically infected with HCV on methadone maintenance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1407-1412.
13. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-567.
14. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
15. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
16. 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.
17. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
18. Jeong SW, Kim JD, Woo HY, et al. Impact of adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients on achieving a sustained virologic response. *Korean J Hepatol* 2009;15:338-349.
19. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S3-S20.
20. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37:500-506.
21. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J hepatol* 2005;43:425-433.
22. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719.
23. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-S244.
24. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359.
25. Manns MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(1 Suppl):S11-S24.
26. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008;14:6195-6203.