

ORIGINAL ARTICLE

만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료 효과: 통합 분석

박수용, 임민영, 여인구, 하민수, 김주승, 이지원, 정영걸, 권오상, 김연수, 최덕주, 김주현

가천의과학대학교 내과학교실

Efficacy of Peginterferon and Ribavirin Combination Therapy of Chronic Hepatitis C: A Pooled Analysis

Soo Yong Park, Min Young Rim, In Ku Yo, Min Su Ha, Ju Seung Kim, Ji Won Lee, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Yun Soo Kim, Duck Joo Choi and Ju Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea

Background/Aims: A combination of peginterferon and ribavirin is the standard therapy for chronic hepatitis C (CHC). However, the respective study has not been carried out in a large scale in Korea. The purpose of this study was to collect the studies that have been reported in Korea in order to analyze the therapeutic effect of combination therapy and compare to find racial difference.

Methods: Twenty-eight papers related to the therapeutic effect of combination therapy in CHC patients were analyzed based on pooled analysis.

Results: Based on the analysis for genotype 1 in Korea, early virologic response (EVR), end of treatment response (ETR), and sustained virologic response (SVR) were 79.6% (125/157), 80.1% (166/207), and 62.7% (341/543). The EVR, ETR, and SVR for genotype 2 and 3 were 89.4% (119/133), 92.2% (203/220), and 84.1% (434/516). Data from other Asians showed that EVR and SVR for genotype 1 were 88.9% (290/326) and 64.4% (491/762) respectively and 88.8% (135/152), and 79.4% (151/190) for genotype 2 and 3 respectively. In Western, EVR and SVR for genotype 1 were 51.3% (1,981/3,860) and 42.4% (1,798/4,231) respectively, and for genotype 2 and 3 were 87.7% (350/399) and 77.8% (533/685) respectively. Based on the comparative analysis, no statistical difference in SVR between Koreans and other Asians ($p=0.955$) was observed; However, the SVR of Koreans was higher with significance than that of Westerns ($p<0.001$). On the other hand, there was no difference what so ever, in SVR for genotype 2 amongst the different races.

Conclusions: The SVR of combination therapy for the Korean chronic hepatitis C patients was similar to other Asians but higher than Westerns. (Korean J Gastroenterol 2012;60:306-314)

Key Words: Hepatitis C; Peginterferon; Ribavirin; Pooled analysis

서론

C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 전 세계적으로 약 1억 7천만 명 이상이 감염되어 있는 것으로 추정되고 있으며 매년 약 3-4백만 명의 새로운 감염자가 발생하는 것으로

알려져 있다.^{1,2}

한국의 경우 보고자에 따라 다소 차이는 있으나 전체 인구의 1%가 HCV에 감염되어 있는 것으로 보고되었다.³ HCV는 B형간염 바이러스보다 감염률은 낮지만 급성 감염 후 80-90%가 만성으로 진행하며,⁴ 이들 만성 감염자 중 20-30%

Received May 7, 2012. Revised August 21, 2012. Accepted August 22, 2012.

© 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: 정영걸, 405-760, 인천시 남동구 구월동 1198번지, 가천대학교 길병원 소화기내과

Correspondence to: Young Kul Jung, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3426, E-mail: 93cool@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

가 간경변증으로 진행하고 1-4%에서 간세포암이 발생하게 된다.^{5,6} 이러한 합병증 발생과 진행을 막기 위해 C형간염의 치료는 매우 중요하다.

이를 위해 현재 페그인터페론과 리바비린의 병합치료가 2001년부터 만성 C형간염의 표준치료로 미국식품의약국에서 공인되어 사용하고 있으며 우리나라에서는 2004년부터 시작되어 본격적으로 2006년부터 보험 등재된 이후 사용되고 있다. 페그인터페론은 인터페론 분자에 불활성의 polyethylene glycol을 결합시켜 체내 반감기를 연장함으로써 주 1회 주사로도 기존의 주 3회 인터페론 주사보다 혈중농도를 장시간 일정하게 유지할 수 있다.⁷

서양에서 보고한 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 지속 바이러스반응(sustained virologic response, SVR)에 도달하는 비율은 유전자 1형(genotype 1)에서 42-46%, 유전자 2 또는 3형(genotype 2 or 3)에서 76-82%로 보고되었다.^{8,9} 우리나라에서는 2006년부터 2011년까지 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료효과에 대한 후향적 연구가 있었으며 이 연구에 따르면 1형 환자에서 60-70%, 2 또는 3형 환자에서 80-90% 정도의 SVR이 보고되었다.^{10,11} 하지만 대부분의 연구가 후향적으로 진행되었고 각 연구의 환자군들이 50-100명 정도의 소규모로 진행되어 치료효과에 대한 대규모 연구가 부족한 실정이다.

이에 이번 연구는 우리나라 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료를 효과의 기존의 보고된 연구들을 통계적으로 통합분석(pooled analysis)하여 확인하고 서양의 보고된 연구결과와 비교하여 인종별, 유전자형별 치료 효과 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

PubMed (<http://www.pubmed.org/>)와 KoreaMed (<http://www.koreamed.org/>) 등을 통해서 2006년부터 2011년까지 보고된 한국인의 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합치료를 치료 성적과 효과에 관한 논문을 검색하였으며 총 10개의 논문에서 통합분석(pooled analysis)을 하여 조기 바이러스반응(early virologic response, EVR)과 치료 종료 반응(end of treatment response, ETR) 그리고 SVR을 분석하였다. 또한 이와 비교하기 위해 서양 및 다른 아시아인에 대한 자료는 PubMed를 검색하여 적절히 비교 분석할 수 있는 20개의 논문에서 EVR과 SVR을 통합분석하였다.

대상 논문 검색 시 human immunodeficiency virus & hepatitis B virus 중복감염 환자, 신이식 환자, 재치료 환자,

말기신부전으로 투석 중인 환자, 그리고 비대상성 간경화 환자가 포함된 논문은 제외하였으며 이 중 인종구분이 가능하고 유전자형 구분이 가능하며 EVR과 SVR이 유전자형 별로 보고된 논문을 대상으로 하였다(Fig. 1).

2. 방법

C형간염 바이러스의 유전자형이 1형인 환자는 페그인터페론 알파-2a는 180 µg/주의 용량으로, 알파-2b는 1.5 µg/kg/주의 용량으로 48주 피하주사하였고, 리바비린은 1,000 mg/일(체중 75 kg 미만) 또는 1,200 mg/day (체중 75 kg 이상)의 용량으로 매일 경구 투여한 표준치료를 시행한 논문을 대상으로 선별하였다. 유전자형이 2형 또는 3형인 환자는 페그인터페론을 상기와 동일한 용량으로 24주간, 리바비린은 800 mg/일로 24주간 동안 투여한 표준치료를 시행한 논문의 치료군을 선별하였다.

바이러스 반응의 정의는 치료 시작 후 12주째 HCV RT-PCR이 음성이거나, HCV RNA 정량검사에서 2log₁₀ 이상 수치가 감소하는 경우를 EVR, 치료 종료 시에 HCV RNA가 검출되지 않는 경우를 ETR로 정의하였으며 치료 종료 시점과

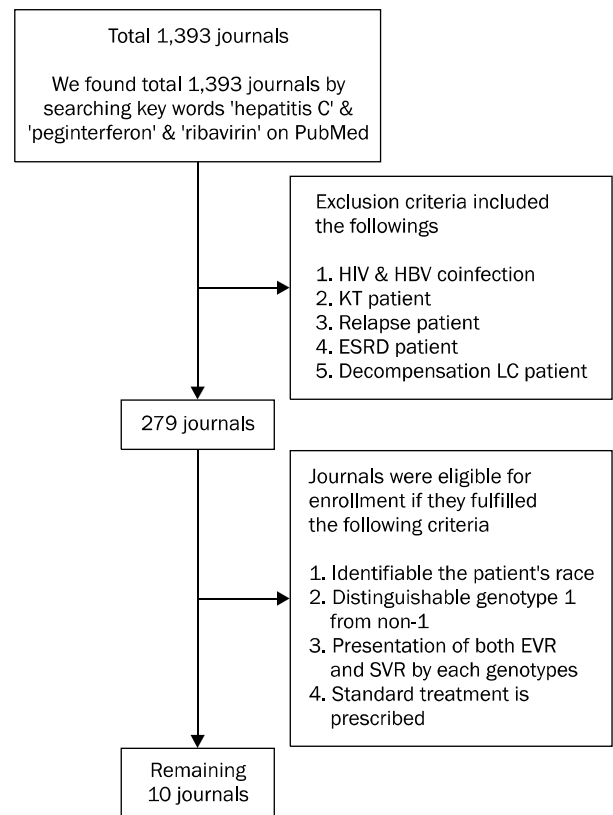


Fig. 1. Flow diagram of enrolled patients. HIV, human immunodeficiency virus; HBV, hepatitis B virus; KT, kidney transplantation; ESRD, end stage renal disease; LC, liver cirrhosis; EVR, early virological response; SVR, sustained virological response.

치료 종료 후 24주에 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 SVR으로 정의하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 연속변수의 비교는 Student's t-test로 하였으며, 모든 분석에서 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 기본 특성

대상 논문은 총 30개 저널로 이 중 한국 논문이 10편, 아시아 논문 8편, 서양 논문이 12편이었다. 한국 논문은 2006년에서 2011년까지 연구된 논문 중 선별하였으며 10편의 논문으로 통합분석하였고 대상 환자는 총 1,059명으로 이 중 543명이 유전자 1형이었고, 비 1형이 516명이었다. 환자들은 이전에 인터페론 치료를 받은 적이 없는 초치료 환자였으며 초치료로 유전자 1형 환자에서 페그인터페론과 리바비린 48주 병합요법을, 비 1형 환자에서는 24주 병합요법으로 치료하였다. 연령의 중앙값은 46.4세에서 56.1세였고 남자가 568명, 여자가 491명으로 남녀 비는 1.15 : 1이었다. 각 논문에서의 치료 전 평균 HCV RNA농도는 3.2×10^5 IU/mL에서 28×10^5

IU/mL로 다양하게 분포하였다. 각 연구는 환자의 수가 64명에서 141명으로 대부분 소규모로 진행되었으며 연구의 목적상 EVR이나 ETR이 확인되지 않는 논문들도 5편에 달했다. 하지만 모든 논문에서 SVR은 확인할 수 있었으며, 각 논문에서 EVR은 바이러스 유전자 1형에서 69.5-87% 정도 보고되었고, 비 1형은 86.6-94.1% 정도 나타났다. ETR은 유전자 1형에서 58.6-83.1%였으며 비 1형에서 84.8-96.3%의 높은 반응을 보였다. SVR은 바이러스 유전자 1형에서 35.3-69.6%, 비 1형에서는 57-90.2%로 비 1형에서 비교적 높은 치료율을 보였다(Table 1).

10개의 논문들에서 치료에 따른 부작용을 조사하였다. 각 논문들마다 부작용의 종류와 빈도가 다르게 조사되었지만, 이를 전체 환자군으로 하여 다시 부작용의 종류와 빈도를 분석하였고 부작용을 확실히 확인할 수 있는 논문에서 총 945명을 대상으로 하여 빈도를 계산하였다. 높은 빈도의 부작용으로는 발진과 가려움증(35.9%)이 가장 흔하였으며 그 다음으로는 호중구 감소증(29.2%), 발열(24.4%), 용혈성 빈혈(23.8%), 오심(18.1%), 근육통(14.9%), 무력감과 피곤증상(13.2%), 혈소판 감소증(9.6%), 탈모(8.1%) 등의 순으로 나타났다(Table 2). 그 외에도 복부통증이나 불면증, 우울증, 그리고 두통 등도 치료 후 나타날 수 있는 부작용으로 나타났다. 호중구가 $750/\text{mm}^3$ 미만으로 저하되는 호중구 감소증이나 혈소판이 $50,000/\text{mm}^3$ 미만으로 감소되는 경우 페그인터페론 용량을

Table 1. Summary of Chronic Hepatitis C with Peginterferon and Ribavirin Treatment Data in Korean during 2006-2011

Author (year)	Patient (n)	M/F	Genotype 1/non-1	Mean age (yr)	Pretreatment HCV RNA (IU/mL)	EVR 1/non-1	ETR 1/non-1	SVR 1/non-1
Goh et al. ¹³ (2011)	82	48/34	38/34	52.4	3.2×10^5	NA	NA	26 (68.4)/38 (86.4)
Jeong et al. ¹⁴ (2009)	92	56/36	59/33	56.1	8.1×10^5	NA	NA	37 (62.7)/27 (81.8)
Kang et al. ¹⁵ (2008)	141	90/51	59/82	47.7	8.0×10^5	41 (69.5)/71 (86.6)	49 (83.1)/79 (96.3)	41 (69.5)/73 (89)
Kim et al. ¹⁶ (2009)	74	29/45	51/23	46.4	4.4×10^5	NA	NA	18 (35.3)/13 (57)
Kim et al. ¹⁷ (2008)	97	58/39	46/51	51.2	18.9×10^5	39 (84.8)/48 (94.1)	32 (69.6)/45 (88.2)	27 (58.7)/44 (86.3)
Kim et al. ¹⁸ (2008)	64	33/31	23/41	50.2	5.8×10^5	20 (87)/NA	19 (82.6)/40 (97.6)	16 (69.6)/37 (90.2)
Kim et al. ¹⁹ (2009)	50	26/24	50/0	49.5	19.2×10^5	NA	49 (98)	37 (74.0)
Lee et al. ¹¹ (2006)	75	39/36	29/46	50.8	4.0×10^5	25 (86.2)/NA	17 (58.6)/39 (84.8)	16 (55.2)/37 (80.4)
Lee et al. ²⁰ (2008)	70	46/24	49/21	50.4	28×10^5	NA	NA	33 (67.3)/16 (76.1)
Sinn et al. ²¹ (2011)	314	143/171	139/175	50.3	12×10^5	NA	NA	90 (64.7)/149 (85)

Values are presented as number or number (%).

M, male; F, female; EVR, early virologic response; ETR, end-of-treatment response; SVR, sustained virologic response; NA, not available.

감량하여 투여하였으며, 헤모글로빈 수치가 10 g/dL로 감소한 경우 리바비린 용량을 감량하여 투여하였다.

서양 논문에서는 2007년부터 2011년까지의 논문 중

Table 2. Adverse Effects of Peginterferon and Ribavirin during Treatment and Follow-up Period in Korean (N=945)

Adverse events	Patient, n (%)
Fever	231 (24.4)
Myalgia/arthralgia	141 (14.9)
Headache	60 (6.3)
Weakness/fatigue	125 (13.2)
Anorexia/nausea	171 (18.1)
Epigastric pain	64 (6.8)
Itching/rash	339 (35.9)
Hair loss	77 (8.1)
Insomnia	66 (6.9)
Depression	40 (4.2)
Neutropenia ^a	276 (29.2)
Anemia ^b	225 (23.8)
Thrombocytopenia ^c	91 (9.6)

^aNeutropenia was defined as an absolute neutrophil count below 750 mm³.

^bAnemia was defined as a hemoglobin level below 10 g/dL.

^cThrombocytopenia was defined as platelet counts below 50,000 mm³, respectively.

PubMed를 통해 검색하였으며, 검색된 논문 중 이번 연구에 합당한 논문을 선별하여 총 12개의 논문을 통합분석하였다. 대상환자는 총 4,916명이었으며 이 중 유전자 1형이 4,231명, 비 1형 환자가 685명이었다. 환자들은 페그인터페론 알파-2a 또는 알파-2b와 리바비린 병합요법의 표준치료를 받았으며, 재치료 환자나 다른 바이러스 중복감염 환자, 만성 신부전 환자, 신장 이식 환자, 비대상성 간경변 환자 등은 대상에서 제외되었다. 연령의 중앙값은 40세에서 50세로 나타났으며 남자가 2,860명, 여자가 2,056명이었다. 논문에서의 치료 전 HCV RNA 농도는 2.2×10^5 IU/mL부터 8.0×10^5 IU/mL로 나타났으며, 각 연구에서의 환자 규모는 30명 정도의 소규모 연구도 있었지만 McHutchison 등¹²이 시행한 연구에서는 총 환자수가 2,054명으로, 대규모로 진행된 연구들도 있었다. 각각의 논문에서 치료 반응을 조사하였으며, EVR은 바이러스 유전자 1형에서 42.5-71.2%, 비 1형에서 82.3-93.9%로 나타났고, SVR은 바이러스 유전자 1형에서 35.6-56.6%, 비 1형에서는 62.4-90.9%로 분석되었다(Table 3). 하지만 서양 논문에서도 논문의 목적이나 특성 상 EVR을 확인할 수 없는 논문들도 3편 있었고 우리 연구에서는 3편을 제외한 나머지 논문에서의 EVR을 분석하였다.

아시아 논문도 PubMed를 통하여 이번 연구의 목적에 합

Table 3. Summary of Chronic Hepatitis C with Peginterferon and Ribavirin Treatment Data in Western during 2007-2011

Author (year)	Patient	M/F	Genotype 1/non-1	Mean age (yr)	Pretreatment HCV RNA (IU/mL)	EVR 1/non-1	SVR 1/non-1
Bitetto et al. ²² (2011)	211	109/102	95/116	47.0	7.0×10^5	48 (50.5)/105 (90.5)	39 (41.1)/95 (81.8)
Escudero et al. ²³ (2008)	183	120/63	117/66	44.4	5.9×10^5	62 (52.9)/62 (93.9)	57 (48.7)/60 (90.9)
Reddy et al. ²⁴ (2009)	569	389/180	569/0	50.0	4.0×10^5	370 (65.0)/0	280 (49.2)/0
Vutien et al. ²⁵ (2010)	157	95/62	89/68	48.6	8.0×10^5	61 (68.5)/56 (82.3)	40 (44.9)/50 (73.5)
Borroni et al. ²⁶ (2008)	397	230/167	190/207	47.7	NA	NA	87 (45.7)/167 (80.6)
Sebastiani et al. ²⁷ (2007)	30	18/12	30/0	44.0	6.5×10^5	18 (60.0)/0	17 (56.6)/0
Rodriguez-Torres et al. ²⁸ (2009)	569	375/194	569/0	45.6	6.3×10^5	327 (57.4)/0	238 (41.8)/0
McHutchison et al. ¹² (2009)	2,054	1,226/828	2,054/0	47.5	6.3×10^5	873 (42.5)/0	829 (40.3)/0
Grasso et al. ²⁹ (2009)	90	49/41	90/0	49.0	4.0×10^5	46 (51.1)/0	42 (46.6)/0
Romero-Gómez et al. ³⁰ (2009)	123	69/54	123/0	47.1	6.3×10^5	NA	58 (47.1)/0
Yu et al. ³¹ (2009)	396	245/151	247/149	47.0	8.0×10^5	176 (71.2)/127 (85.2)	88 (35.6)/93 (62.4)
Puoti et al. ³² (2011)	137	35/102	58/79	40.0	2.2×10^5	NA	23 (39.6)/68 (86.0)

Values are presented as number or number (%).

M, male; F, female; EVR, early virologic response; ETR, end-of-treatment response; SVR, sustained virologic response; NA, not available.

Table 4. Summary of Chronic Hepatitis C with Peginterferon and Ribavirin Treatment Data in Asian during 2005-2012

Author (year)	Patient	M/F	Genotype 1/non-1	Mean age (yr)	Pretreatment HCV RNA (IU/mL)	EVR 1/non-1	SVR 1/non-1
Fung et al. ³³ (2008)	42	23/19	21/21	52	4.7×10^5	16 (76.1)/17 (80.9)	11 (52.3)/18 (85.7)
Tsang et al. ³⁴ (2010)	140	91/49	70/70	49	11.1×10^5	52 (74.2)/62 (88.5)	40 (57.1)/53 (75.7)
Lee et al. ³⁵ (2005)	76	53/23	38/38	44.6	12.0×10^5	NA	25 (65.7)/26 (68.4)
Chu et al. ³⁶ (2009)	133	70/63	133/0	53.4	5.6×10^5	NA	88 (66.1)/0
Hsu et al. ³⁷ (2009)	145	90/55	81/61	53.3	5.3×10^5	74 (91.3)/56 (91.8)	53 (65.4)/54 (88.5)
Miyase et al. ³⁸ (2012)	210	79/122	210/0	59.2	6.3×10^5	NA	117 (55.7)/0
Roberts et al. ³⁹ (2009)	55	30/25	55/0	43.3	3.9×10^5	NA	40 (72.7)/0
Liu et al. ⁴⁰ (2008)	154	87/67	154/0	53	5.8×10^5	148 (96.1)/0	117 (75.9)/0

Values are presented as number or number (%).

M, male; F, female; EVR, early virologic response; ETR, end-of-treatment response; SVR, sustained virologic response; NA, not available.

당한 논문을 검색하였으며, 2005년에서 2012년까지의 연구들 중 총 8개의 논문을 선정하였다. 총 대상환자는 955명이었고 바이러스 유전자 1형이 762명, 비 1형이 190명이었으며 남자와 여자는 각각 493명과 398명이었다. 아시아 논문들도 대상 환자수가 42명에서 210명 정도로 대부분 소규모로 진행된 연구들이었으며 이들 연구에서의 치료 전 HCV RNA 농도는 3.9×10^5 IU/mL에서 12.0×10^5 IU/mL의 수치를 보였다. 아시아인에 대한 논문에서는 EVR이 바이러스 유전자 1형에서 74.2-91.3%, 비 1형에서 80.9-91.8%로 조사되었으며, SVR은 바이러스 유전자 1형에서 52.3-75.9%, 비 1형에서 68.4-88.5%로 나타났다(Table 4). 아시아인에 대한 논문들은 대부분 소규모였으며 또한 EVR을 알 수 없는 논문들도 4편으로, 정확한 치료 반응을 반영하는 데는 한계가 있었다.

2. 한국인에서 유전자형에 따른 치료 반응

총 10개 논문의 1,059명의 환자들을 대상으로 각각의 EVR, ETR, 그리고 SVR을 바이러스의 유전자형에 따라 분석하였으며 유전자 1형 환자에서 EVR은 157명 중 125명(79.6%)이 도달하였고 ETR은 207명 중 166명(80.1%), 그리고 SVR은 543명 중 341명(62.7%)이 도달하였다.

비 1형에서는 EVR은 133명 중 119명(89.4%), ETR은 220명 중 203명(92.2%)이 도달하였으며 SVR은 516명 중 434명(84.1%)이 도달하였다(Fig. 2).

3. 아시아인과 서양인에서의 유전자형에 따른 치료 반응

아시아인은 총 8개의 논문에서 955명에 대한 통합분석을 하였으며 유전자 1형에서의 EVR은 88.9% (290/326)로 나타났고 SVR은 64.4% (491/762)로 분석되었다. 유전자 비 1형에서의 EVR은 88.8% (135/152), SVR은 79.4% (151/190)으로 EVR은 유전자형 별로 차이가 없었으나 SVR은 유전자 비 1형에서 높은 치료 반응을 보였다.

유럽을 포함한 서양인에 대한 치료 반응은 총 12개의 논문

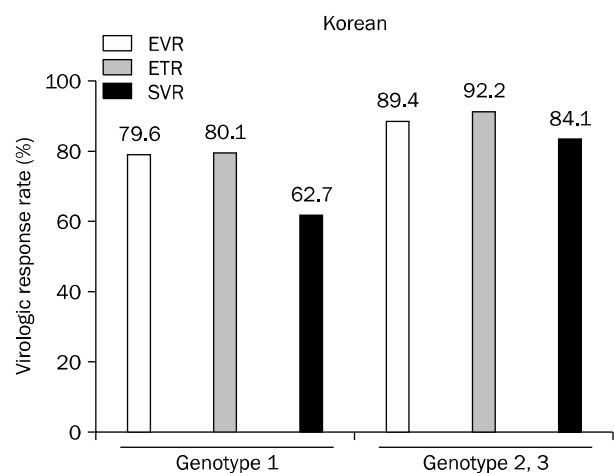


Fig. 2. Virologic response rate according to genotype in Korean with chronic hepatitis C. Early virologic response (EVR) was achieved in 80% of patients and sustained virologic response (SVR) was achieved in 63% of patients with genotype 1. ETR, end of treatment response.

에서 4,916명에 대해 치료 반응을 분석하였으며 유전자 1형에서 EVR은 51.3% (1,981/3,860), SVR은 42.4% (1,798/4,231)로 나타났다. 반면 비 1형에서의 치료 반응을 분석해 보면 조기 EVR은 87.7% (350/399)였으며 SVR은 77.8% (533/685)로 유전자 1형에 비해 EVR과 SVR에서 비 1형이 치료 반응이 높은 것으로 나타났다.

4. 한국인과 다른 인종 간의 유전자형에 따른 EVR과 SVR의 차이

유전자형에 따른 인종별 치료 반응을 살펴보면, 유전자 1형에서 한국인의 EVR은 79.6%이며 아시아인에서의 EVR은 88.9%로 두 군 간에 차이는 없었으나($p=0.249$), 서양인의 EVR은 51.3%로 한국인에서 EVR이 더 좋았다($p<0.001$). 1형에서의 SVR은 한국인에서 62.7%였으며 아시아인에서 64.4%로 유의한 차이는 없었으나($p=0.955$), 서양인에서의

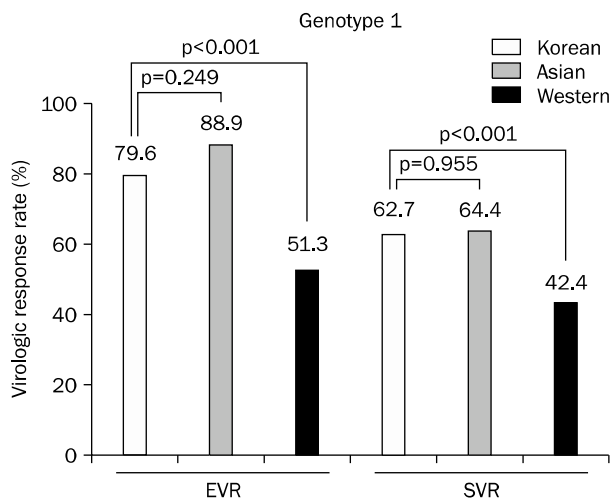


Fig. 3. Early virologic response (EVR) and sustained virologic response (SVR) according to the race in genotype 1 hepatitis C virus. EVR and SVR was significantly different between Korean and Caucasian with genotype 1 (80% vs. 51%, $p<0.001$; 64% vs. 42%, $p<0.001$). However, EVR and SVR was not significantly different between Korean and Asian with genotype 1 (80% vs. 88%, $p=0.249$; 64% vs. 63%, $p=0.955$).

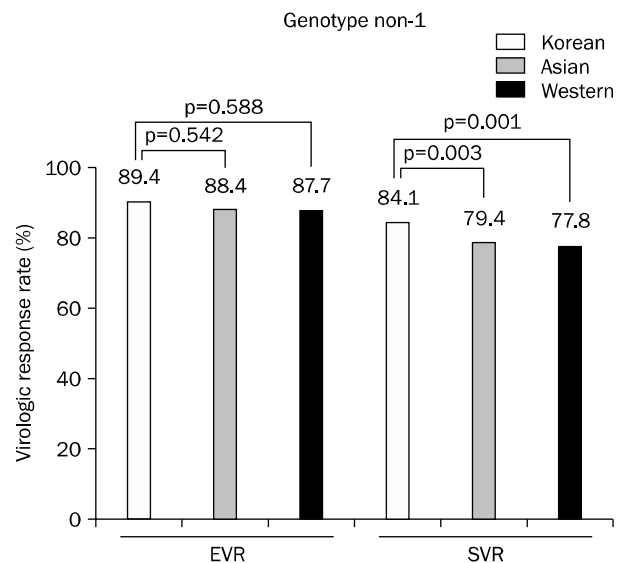


Fig. 4. Early virologic response (EVR) and sustained virologic response (SVR) according to the race in genotype non-1 hepatitis C virus. EVR and SVR was not significantly different between Korean and Caucasian with genotype non-1 (90% vs. 88%, $p=0.588$; 84% vs. 78%, $p=0.001$).

SVR은 42.4%로 한국인의 SVR과 큰 차이를 보였다($p<0.001$) (Fig. 3).

유전자 비 1형에서는, 한국인에서 EVR이 89.4%, 아시아인에서 88.8%로 차이가 없었으며($p=0.542$), 서양인에서의 EVR도 87.7%로 한국인과 비교하여 유의한 차이가 없었다($p=0.588$). 유전자 비 1형의 SVR은 한국인에서 84.1%였으며 아시아인은 79.4%로 나타났고($p=0.003$), 서양인의 비 1형에서의 SVR은 77.8%로 분석되었다($p=0.001$) (Fig. 4).

고 찰

현재 페그인터페론과 리바비린의 병합치료는 만성 C형간염의 표준치료로 전세계적으로 사용된다.⁹ 기존의 주 3회 인터페론을 사용하던 것과 비교하여 주 1회 사용하는 페그인터페론의 등장으로 만성 C형간염 환자의 치료 과정이 용이해졌다.⁴¹ 병합요법의 경우 우리나라에서 2006년 이후 치료 효과에 대한 후향적 연구가 있었으며, SVR이 1형에서 60-70%, 비 1형에서 80-90% 정도까지 보고된다.^{10,11} 이와 같이 페그인터페론과 리바비린 병합요법이 기대할 만한 결과를 보이고 있지만 우리나라에서는 아직까지 후향적으로 진행되었고 소규모로 진행되어 치료 효과에 대한 대규모 전향적 연구가 부족한 실정이다.¹¹ 또한 우리나라의 C형간염에 대한 병합요법의 치료 효과와 다른 아시아인과 서양인의 치료 효과에 대하여 대규모로 비교 분석한 논문이 현재까지 없었다. 이에 저자들은 한국인에서 만성 C형간염 유전자형에 따른 치료 효과를

통합분석을 통해 분석하고, 나아가서 타 인종들에서의 치료 효과와 인종 별로 비교하고자 하였다. 논문 검색을 통해 치료 효과에 대한 논문을 찾았으며 선택된 논문들을 통합분석을 통한 대규모 분석을 시행하였다.

기존의 국내 연구에서 1형 유전자형 만성 C형간염의 경우 표준치료로 48주간 치료하였을 때 EVR이 69-87%까지 보고되었으며 SVR은 35-69%까지 다양하게 보고되었다. 대부분의 연구들이 소규모로 진행되었으며 연구의 목적이 치료 효과 외에 다른 목적으로 쓰여진 논문들이 있어 각각의 논문에서 이번 연구에 필요한 정보들을 발췌하여 분석하였다. 이 논문에서는 우리나라에서의 EVR이 79.6%, SVR이 62.7%로 SVR이 EVR에 비해 떨어지는 양상을 확인하였고 기존의 연구들과 큰 차이는 없었다.^{18,42} 비 1형 유전자형 만성 C형간염의 경우, 이 논문에서는 EVR이 89.4%, SVR이 84.1%로 기존의 연구와 마찬가지로 1형 만성 C형간염보다 치료 효과가 높게 나왔다.

우리나라의 C형간염 치료효과와 아시아, 그리고 서구의 C형간염 치료효과를 비교 분석했을 때, 유전자 1형 C형간염에서 EVR은 각각 79.6%, 88.9%, 51.3%로 다른 아시아 인종과의 차이는 없었으나($p=0.249$) 서양인과의 비교에서는 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). SVR은 각각 62.7%, 64.4%, 42.4%로 EVR과 마찬가지로 우리나라 인종과 아시아 인종 간에는 치료 효과의 차이가 없었으나($p=0.955$) 서양인과의 치료 반응의 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$). 유전자 비 1형 C형간염에서의 치료 반응을 살펴보면 EVR은

우리나라와 아시아 그리고 서양인에서 각각 89.4%, 88.8%, 87.7%로 각 인종 간 치료 반응의 차이는 없었다($p=0.542$, $p=0.588$). SVR은 인종 별로 각각 84.1%, 79.4%, 77.8%로 통계학적 차이는 보였으나($p=0.003$, $p=0.001$) 큰 차이는 없었다.

치료 후 SVR과 관련있는 인자는 환자의 나이, 성별, 유전자형, HCV RNA, 체질량지수, 혈중 ALT 수치 등이 알려져 있지만 가장 영향을 미치는 인자는 만성 C형간염의 유전자형과 치료 전 HCV RNA의 양이다.^{9,43} 한국인에서의 치료 효과와 SVR이 동양인과 비슷하고 서양인과 다른 이유는 위에서 기술한 원인 이외에 각 인종에 따른 유전자 차이로 인해 치료 반응이 다르게 나타날 것이라 추측해 볼 수 있다.

인간 유전자 중 IFN- λ -3를 코딩하는 IL28B 유전자 근처의 유전자 다형성(genetic polymorphism)이 인종별로 차이가 있음을 보고하였으며^{44,45} IL28B의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphisms)이 유전자 1형 C형간염환자에서의 페그인터페론, 리바비린 병합요법의 치료 반응률과 깊은 연관이 있다.^{43,46} rs12979860 C/C 유형에서 C/T, T/T유형보다 SVR이 더 높게 나오며, rs12979860 C/C의 빈도는 유럽인보다 아시아인에서 더 많은 빈도를 보였다.⁴⁶ Sinn 등²¹의 보고에서는 아시아인에서 rs8099917 T/T가 G/T, G/G보다 치료 반응이 높게 나타났으며(67% vs. 44%), Lyoo 등⁴⁷은 한국인에서 rs12979860 C/C의 SVR이 70.2%로, C/T에서는 25%로 보고하면서 한국인에서 서양인들에 비해 rs12979860 C/C와 rs8099917 T/T가 높은 빈도로 나타난다고 하였다. 이러한 한국인과 서양인과의 유전적 차이로 인해 이 논문에서와 같은 치료와 SVR의 차이를 보인다고 생각된다. 이번 연구에서 유전자 비 1형 환자에서, 한국인이 동양인 및 서양인과 비교하여 SVR이 높은 이유는 잘 설명되지 않으나, 이러한 차이도 한국인에서 SVR과 관련된 다른 인종과의 유전적 차이가 있을 가능성을 생각해 볼 수 있으며, 이에 대해서는 앞으로 많은 연구가 이뤄져야 할 것이다. 또한 이번 연구에서 한국인의 환자군은 대부분 3차 병원에서 진행된 연구에 참여했던 환자들이며 연구의 규모가 작고, 대학병원 환자군의 특성 상 치료 순응도나 기저질환의 중증도 등에 차이가 다를 수 있어 이러한 선택 편향(selection bias) 등이 치료 효과에 영향을 미쳤을 수 있다고 생각된다.

페그인터페론과 리바비린의 병합치료와 관계된 부작용에는 피부 소양감, 발열, 독감 유사증상, 피로감 등이 높은 빈도로 나타났다(6-36%). 이는 Fried 등⁹이 보고한 부작용의 빈도면에서 거의 비슷한 양상을 보였다. 이번 연구에서도 호중구 감소가 29.2%, 혈소판 감소 9.6%로 나타났으며 혈색소의 감소는 23.8%에서 관찰되었다. 만성 C형간염 치료의 순응도를 높이기 위해서는 이러한 부작용에 대해 알고 있어야 하며 이

를 조절하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

결론으로 이 연구를 통해 페그인터페론과 리바비린 병합치료를 받은 우리나라 만성 C형간염 환자들의 치료 반응과 아시아인과 서양인과의 치료 반응을 비교하였을 때 유전자 1형 C형간염 환자에서는 우리나라 사람들이 서양인에 비해 높은 SVR을 보였다. 하지만 비 1형 C형간염 환자에서는 우리나라 사람들과 서양인을 비교하였을 때 1형에서와 같은 큰 차이는 보이지 않았다. 인종 간 유전적 차이로 인해 치료 반응의 차이가 나타난다고 예측할 수 있으나 현재 이에 대한 대규모 전향적 연구가 부족한 상태로, 추후 보다 정확하고 객관적인 결론을 도출하기 위해서는 일정한 지침을 통한 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 페그인터페론과 리바비린 병합요법은 현재 만성 C형간염의 표준치료로 전 세계적으로 사용되고 있다. 하지만 한국인에서 만성 C형간염에서 병합요법의 치료 효과에 대한 대규모 연구가 없는 실정이다. 본 연구는 한국인에서 만성 C형간염 환자에서 병합치료의 효과를 기존의 연구들을 통합분석하여 인종별 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 만성 C형간염 환자에서 병합요법에 대한 치료 성적과 효과에 관한 총 28편의 논문을 통합분석하였다.

결과: 한국인에서의 초기 바이러스반응, 치료 종료 바이러스반응 그리고 지속 바이러스반응은 유전자 1형에서 각각 79.6% (125/157), 80.1% (166/207), 62.7% (341/543)로 분석되었으며 유전자 2, 3형에서는 각각 89.4% (119/133), 92.2% (203/220), 84.1% (434/516)로 나타났다. 다른 아시아인에서는 초기 바이러스반응과 지속 바이러스반응이 유전자 1형에서 각각 88.9% (290/326), 64.4% (491/762) 그리고 유전자 2, 3형에서 88.8% (135/153), 79.4% (151/190)로 나타났다. 서양인에서는 유전자 1형에서 초기 바이러스반응과 지속 바이러스반응이 각각 51.3% (1,981/3,860), 42.4% (1,798/4,231)로 나타났으며 유전자 2, 3형에서는 각각 87.7% (350/399), 77.8% (533/685)로 분석되었다. 한국인의 유전자 1형 만성 C형간염의 표준치료에서 지속치료반응은 통계학적으로 다른 아시아인과 차이가 없었고($p=0.955$), 서양인보다는 통계학적으로 의미있게 높은 것으로 확인되었다($p\leq 0.001$) 하지만, 유전자 2형 만성 C형간염 환자에서는 한국인과 다른 인종간의 차이는 없었다.

결론: 병합치료를 받은 한국인에서 만성 C형간염 환자들의 지속치료반응은 다른 아시아인과는 큰 차이가 없었으나 유전자 1형에서는 서양인보다 높은 치료 반응을 보였다.

색인단어: C형간염; 페그인터페론; 리바비린; 통합분석

REFERENCES

- 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.
- McHutchison JG. Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care* 2004;10(2 Suppl):S21-S29.
- Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. *Intervirology* 2006;49:70-75.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- 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.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yoon BC, Kim HJ, Kim KS, Yoo HD, Lee SU, Han BH. Therapeutic Efficacy of Combination Therapy with Alpha Interferon and Ribavirin in Chronic Hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2001;37:203-209.
- Lee H, Choi MS, Paik SW, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in Korea. *Korean J Hepatol* 2006;12:31-40.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al.; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
- Goh PG, Kim MJ, Kim HJ, et al. Importance of medication adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57:294-301.
- 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.
- Kang MJ, Jung EU, Park SW, et al. Effects of pegylated interferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection. *Korean J Hepatol* 2008;14:318-330.
- 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.
- Kim JI, Kim SH, Lee BS, et al. Efficacy of initial treatment with peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in combination with ribavirin in naive chronic hepatitis C patients living in Daejeon and Chungcheong Province in Korea: a comparative study. *Korean J Hepatol* 2008;14:493-502.
- Kim KT, Han SY, Kim JH, et al. Clinical outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2008;14:36-45.
- Kim MN, Yoon KT, Park JY, et al. A comparison of 24- vs. 48-week peginterferon plus ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2009;15:496-503.
- Lee HJ, Eun JR, Choi JW, Kim KO, Moon HJ. Comparison of therapeutic results between combination therapy of peginterferon alpha-2a plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin according to treatment duration in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2008;14:46-57.
- Sinn DH, Shin SR, Kil JS, et al. Efficacy of peg-interferon- α -2a plus ribavirin for patients aged 60 years and older with chronic hepatitis C in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 469-476.
- Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;53:1118-1126.
- Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:861-866.
- Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. *J Viral Hepat* 2009;16:724-731.
- Vutien P, Nguyen NH, Trinh HN, et al. Similar treatment response to peginterferon and ribavirin in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1110-1115.
- Borroni G, Andreoletti M, Casiraghi MA, et al. Effectiveness of pegylated interferon/ribavirin combination in 'real world' patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:790-797.
- Sebastiani G, Ferrari A, Boccato S, Pistis R, Alberti A. Clinical trial: comparison of weekly once versus twice half-dose weekly administration of pegylated interferon alpha 2b in combination with ribavirin for the treatment of HCV-1 positive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 1077-1082.
- Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, et al.; Latino Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *N Engl J Med* 2009;360: 257-267.
- Grasso A, Malfatti F, De Leo P, et al. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2009;51:984-990.
- Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, et al.; Spanish Treatment of Resistance to Insulin in Hepatitis C Genotype 1

- Group. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50:1702-1708.
31. Yu S, Douglass JM, Qualls C, Arora S, Dunkelberg JC. Response to therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in hispanics compared to non-Hispanic whites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1686-1692.
 32. Puoti C, Barbarini G, Picardi A, et al.; Club Epatologico Ospedaliero (Hospital Liver Club, CLEO). Rapid virological response as a predictor of sustained response in HCV-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels: A multicenter study. *J Viral Hepat* 2011;18:393-399.
 33. Fung J, Lai CL, Hung I, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis* 2008;198:808-812.
 34. Tsang OT, Zee JS, Chan JM, et al. Chronic hepatitis C genotype 6 responds better to pegylated interferon and ribavirin combination therapy than genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:766-771.
 35. Lee SD, Yu ML, Cheng PN, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat* 2005;12:283-291.
 36. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:46-54.
 37. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Factors affecting early viral load decline of Asian chronic hepatitis C patients receiving pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2009;14:45-54.
 38. Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. Randomized trial of peginterferon α -2a plus ribavirin versus peginterferon α -2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2012;47:1014-1021.
 39. Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, et al.; Chariot Study Group. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2009;50:1045-1055.
 40. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:1260-1269.
 41. 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.
 42. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al.; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
 43. Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, et al. Early prediction of response to 40 KDA peginterferon alfa-2a (PEGASYS) plus ribavirin (PBV) in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:351A.
 44. Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol* 2003;4:69-77.
 45. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003;4:63-68.
 46. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
 47. Lyoo K, Song MJ, Hur W, et al. Polymorphism near the IL28B gene in Korean hepatitis C virus-infected patients treated with peg-interferon plus ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52:363-366.