

만성 C형 간염에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료 효과에 대한 고찰

전남대학교 의과대학 내과학교실, 전남대학교 의학연구소

김연주 · 김영일 · 송영아 · 진남철 · 임성륜 · 양대열 · 정경면 · 박선영 · 박창환 · 김현수 · 최성규* · 유종선

The Effectiveness of Combination Therapy with Peginterferon α -2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C

Yeon-Joo Kim, Young-Il Kim, Young-A Song, Nam-Cheol Jin, Sung-Ryoun Lim, Dae-Yeul Ryang,
Kyoung-Myeun Chung, Seon-Young Park, Chang-Hwan Park, Hyun-Soo Kim, Sung-Kyu Choi* and Jong-Sun Rew

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School,
Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C in Gwangju-Jeonnam area. Eighty-four patients with detectable HCV RNA were eligible for the study. Genotype-non-1 patients were treated with peginterferon alfa-2a 180 mcg/week plus ribavirin 800 mg/day for 24 weeks and genotype-1 patients were treated with peginterferon alfa-2a 180 mcg/week plus ribavirin 1,000~1,200 mg/day for 48 weeks. The end of treatment virologic response (ETVR), the sustained virologic response (SVR), the end of treatment of biochemical response (ETBR), the sustained biochemical response (SBR) and the adverse events were analyzed. The overall ETVR was 95.8%; 64.1% in genotype-1 group and 96.4% in genotype-non-1 group ($p=0.56$). The overall SVR was 80.4%; 60.0% in genotype-1 group and 86.1% in non-1 group ($p=0.087$). The ETBR was 72.2% and the SBR was 95.7%. In genotype-non-1, body mass index had independent effect on the SVR ($p=0.038$). Eight patients (32.0%) in the genotype-1 group and 4 patients (6.8%) in the non-1 group dropped out at the end of treatment, and 7 (8.3%) of 84 patients discontinued due to adverse events. This study shows that combination therapy with peginterferon and ribavirin as an initial treatment for chronic hepatitis C patients in this area is safe and effective as compared with Western and other reports; and that the body mass index may be regarded as one of the significant factors influencing the SVR.

Keywords: Chronic hepatitis C; Peginterferon alfa-2a; Ribavirin; Sustained virologic response; Adverse events

서 론

게재결정: 2008년 7월 6일

*교신저자: 최성규, 501-757, 전남대학교병원 소화기내과, Phone: 062-220-6296, FAX: 062-228-1330, E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

C형 간염 바이러스(HCV) 감염자는 전 세계적으로

약 1억 7천만 명으로 추정되며, 국내에서는 보고자에 따라 약간의 차이가 있으나 약 1% 내외로 알려져 있다. 매년 3~4백만 명이 수혈, 무분별한 약물남용, 성 접촉, 분만 시 노출 등에 의해 감염되고 있으며, 초기 감염에서 대부분 증상이 없으나 감염자들의 55~85%가 만성 C형 간염으로 이행된다. 이 중 20~30%에서 간경변증으로 진행하고 간경변증 환자의 1~4%에서 매년 간세포암이 발생하는 것으로 알려져 있어 전 세계적으로 중대한 공중보건 및 의학적 문제가 되고 있다. 국내에서도 간경변증 환자의 12% 내외, 간세포암 환자의 15% 내외에서 HCV 항체 양성으로 B형 간염 바이러스에 뒤이어 만성 간질환을 일으키는 주요 원인이 되고 있다.¹⁻⁸

만성 C형 간염은 HCV 감염의 예방이 최선의 방법이나 아직 C형 간염 백신 개발이 이루어지지 못한 실정이라 이미 감염된 환자에서 항바이러스 치료 대상자를 잘 선택하여 적절한 치료를 시도하는 것이 중요하다. 치료의 궁극적 목표는 HCV 증식의 억제 또는 박멸을 통해 합병증을 예방하고 그 결과로 간경변증 및 간세포암으로의 진행을 막는 것이다.^{9,10} 현재 만성 C형 간염의 표준 치료로 인정되고 있는 페그인터페론(pegylated interferon) 주 1회 피하주사와 리바비린 경구 투여는 기존 인터페론 주 3회 주사에 비해 투여가 간편할 뿐 아니라 치료 효과도 우수하여 유전자형 1형의 경우 40~50%의 지속 바이러스 반응(sustained virologic response)을 보이고, 유전자형 2형과 3형의 경우 75~80%의 지속 바이러스 반응을 보이고 있다.¹¹⁻¹⁸ 그러나, 현재까지의 임상 연구는 주로 서구에서 보고되었으며, 국내에서의 연구결과는 상대적으로 미비한 상태이다.^{19,20} 이에 저자는 전남대학교병원에서 만성 C형 간염의 치료로 페그인터페론과 리바비린 병합요법을 시행한 환자를 대상으로 병합요법의 효과와 안전성을 알아보고, 지속 바이러스 반응에 미칠 수 있는 요인을 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 7월부터 2007년 10월까지 전남대학교병원에 내원하여 anti-HCV가 양성이면서 HCV-RNA가 검출되고, 이전에 인터페론을 포함한 항바이러스 치료 기왕력이 없으면서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 받은 환자를 대상으로 후향 연구를 하였다. 병합요법의 제외 대상으로는

혈색소 <10 g/dl, 호중구 <750/mm³, 혈소판 <50×10³/mm³, 신기능 이상(혈청 creatinine >1.4 mg/dl)인 경우, 비대상성 간기능 장애, 심한 고혈압이나 심부전, 심각한 관상동맥 질환, 조절되지 않는 당뇨, 폐쇄성 폐질환, 만성 음주력 및 약물남용의 기왕력을 보이는 환자, 자가 면역성 간염 환자, 간세포암이 의심되는 환자, 갑상선 기능에 이상을 보이는 환자, 임신 중이거나 적절한 피임을 할 수 없는 경우, 약제에 과민 반응이 있는 경우, 심각한 정신과적 질환을 가지고 있는 경우로 하였다.

2. 방법

2. 1. HCV 검출 및 유전자형 분석

Anti-HCV는 CMIA (chemi-luminescent-microparticle-immunoassay) 방식으로 검사하였고, HCV RNA 정성 검사는 RT-nested PCR (reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction) 방식으로, 정량 검사는 Real time PCR (ABI 7300 real time system[®], USA)로 검사하였다. HCV 유전자형 분석은 RFMP (restriction fragment mass polymorphism) 방식을 이용하였다.

2. 2. 병합 요법

HCV 유전자형 1형인 환자에게는 주당 180 mcg의 페그인터페론 알파-2a (Pegasys[®]; F.Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland)를 주1회 피하주사하고 1일 1,000~1,200 mg의 리바비린을 복용하도록 하여 48주간 투여하고, 비1형 환자는 같은 양의 페그인터페론 알파-2a를 리바비린 800 mg과 병합하여 24주간 투여하였다. 1형 유전자형의 경우에는 치료 시작 12주에 혈중 HCV RNA 정량검사를 하여 치료 전 측정값과 비교하여 2log10 이하로 감소되는 경우 48주간 치료를 유지하였다. 비1형 유전자형의 경우에는 12주에 측정된 혈중 HCV RNA 결과에 상관없이 치료를 24주간 유지하였다.

2. 3. 치료 효과 평가

일차 치료효과의 판정은 치료 종료 24주 후 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 지속 바이러스 반응(SVR, sustained virologic response)으로 하였다. 치료 시작 12주에 혈중 HCV RNA가 치료 전 측정값과 비교하여 2log10 이하로 감소되거나 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 조기 바이러스 반응(EVR, early virologic response), 유전자형 1

형의 경우 치료가 종료되는 48주에, 비1형의 경우 24주에 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 치료 종료 바이러스 반응(ETVR, end of treatment virologic response)으로 정의하였다. 이차적 치료 판정의 지표로는 치료 종료 시점에서 혈중 ALT 수치가 정상화되는 치료 종료 생화학 반응(ETBR, end of treatment biochemical response)과 치료 종료 24주 후 혈중 ALT 수치가 정상화되는 지속 생화학 반응(SBR, sustained biochemical response)으로 하였다.

지속 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자를 파악하기 위하여 대상 환자를 유전자형에 따라 지속 바이러스 반응에 도달한 환자군과 도달하지 못한 환자 군으로 나누어 연령, 기저 HCV RNA 농도, 체질량지수, 페그인터페론 및 리바비린의 용량 감량에 대하여 비교하였다.

2. 4. 안정성 평가

페그인터페론의 용량 조절은 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 혈청 ALT 상승 등의 부작용 정도에 따라 단계적으로 감량하거나 중단하였다. 절대 호중구수가 $750/\text{mm}^3$ 미만으로 감소하였을 때 용량을 135 mcg으로 감량하였고, 절대 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 으로 감소했을 때 투약을 중지하였으며, 절대 호중구수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상으로 회복하면 50%의 용량으로 투여를 다시 시작하고 호중구수를 지속 관찰하였다. 혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3 \sim 30,000/\text{mm}^3$ 으로 감소하면 페그인터페론을 50% 감량하였으며, $30,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우 투약 중지하였다. 투여량을 감량하거나 중단한 이후, 용량 조절에 이르게 한 이상반응이나 상황이 해결되거나 개선된 경우 다시 원래 용량으로 투여하거나 단계적으로 증량하여 투여하였다. 치료 전에 비해 혈청 ALT치의 상승이 계속

되는 경우 일차적으로 투여량을 50% 감량하였으며, 용량을 감량해도 ALT 치의 상승이 계속되거나 빌리루빈 증가 또는 간부전의 증거가 동반되는 경우에는 투약을 중지하였다.

리바비린의 용량 조절은 혈색소가 10 g/dl 미만으로 감소하면 용량을 단계적으로 감량하고, 8 g/dl 미만으로 감소하면 투약을 중지하였다. 리바비린 투약을 중지한 환자의 경우, 남은 치료 기간 동안 페그인터페론 단일 요법으로 투약을 지속하였고, 빈혈이 회복되면 리바비린을 재투여하였다.

추적관찰은 치료 전, 치료 중 1~4주 간격으로 혈액검사와 간기능 검사를 하였고, 부작용 여부를 평가하였다. 갑상선 기능검사는 치료 시작과 종료시점에 측정하였다.

2. 5. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 15.0을 이용하였다. 치료 반응 결과를 확인 후 연속형 변수의 평균값을 비교하기 위해 paired sample t-test를 사용하였으며 평균±표준편차로 표시하였다. 환자의 기본적인 특성과 유전자형 및 지속 바이러스 반응과의 연관성을 평가하기 위해 Fisher's exact test와 Pearson chi-square를 사용하였다. p값은 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상 소견

전체 대상 환자 84명 중 유전자형 1형은 25명, 비1형은 59명이었다. 각 유전자형의 아형은 1형에서 1b가 92.0% (23명)으로 가장 많았으며, 1a와 1a/b가 각각 4.0% (1명)였

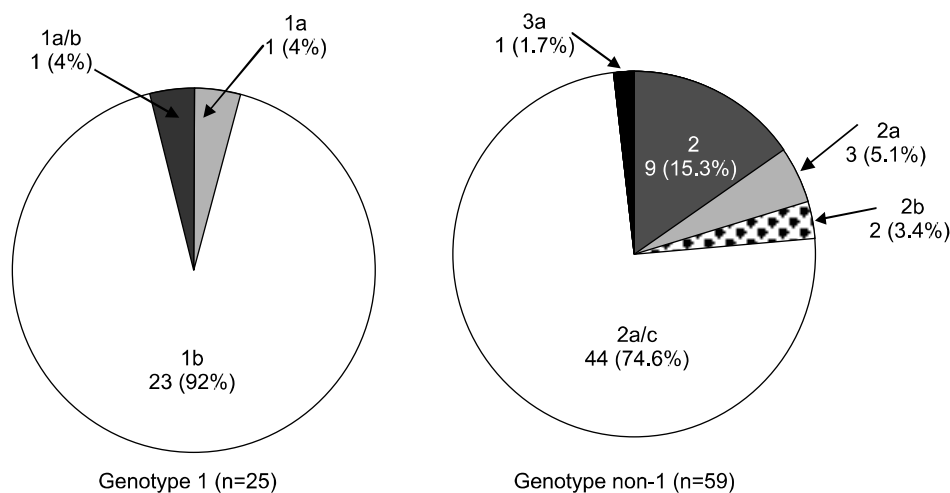


Fig. 1. Hepatitis C genotypes of patients.

으며, 비1형에서는 2a/c가 74.6% (44명)으로 가장 많았고, 2형이 15.3% (9명), 2a 5.1% (3명), 2b 3.4% (2명), 3a 1.7% (1명)였다(Fig. 1).

치료 종료 시점까지 관찰 가능하였던 환자는 유전자형 1형의 경우 10명, 비1형의 경우 36명이었다. 12명의 환자(1형 8명, 비1형 4명)가 탈락되어 전체 탈락률은 14.3% (12/84)였으며, 유전자형 1형에서 32% (8/25)로 비1형의 6.8% (4/59)보다 유의하게 높았다($p=0.005$). 7명(1형: 4명, 비1형: 3명)은 치료 약물에 대한 부작용으로, 1명(1형)은 초기 바이러스반응이 없어서, 4명(1형: 3명, 비1형: 1명)은 추적 관찰이 되지 않아서 탈락되었다. 치료 종료 후 6개월 내에 추적 관찰이 중단된 경우가 6명(1형: 2명, 비1형: 4명)이었으며, 추적 관찰 중인 환자는 20명(1형: 5명, 비1형: 15명)이었다(Fig. 2).

25명의 유전자형 1형 환자에서 평균 연령은 47.7세, 남녀비는 1.8 : 1이었으며, 남자는 30대가 50.0% (8/16), 여자는 50대가 66.7% (6/9)로 가장 많았다. 59명의 유전자형

비1형 환자에서 평균 연령은 49.7세, 남녀비는 1.4 : 1이었으며 남자는 40대가 41.2% (14/34), 여자는 50대가 40.0% (10/25)였다.

신체질량지수는 유전자형 1형에서 $25.9 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 로 비1형의 $24.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ 보다 높았다($p=0.031$). 혈청 ALT 수치는 1형에서 $149.0 \pm 146.0 \text{ U/L}$, 비1형에서 $165.1 \pm 218.0 \text{ U/L}$ 로 양 군 간에 차이가 없었으며, HCV RNA 농도는 1형에서 $1.9 \pm 3.9 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ (범위: $1.321 - 15.3 \times 10^6 \text{ IU/ml}$)였으며 비1형에서 $1.1 \pm 2.3 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ (범위: $1620 - 14.4 \times 10^6 \text{ IU/ml}$)로 차이가 없었다. 그 외 당뇨, 고혈압 유무, AST (aspartate aminotransferase), ALP (alkaline phosphatase), 총 빌리루빈, 알부민 수치에 있어서 유전자형에 따른 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

2. 바이러스 및 생화학 반응

치료 시작 후 12주째 검사한 초기 바이러스 반응은 1형에서 94.1% (16/17), 비1형에서 96.9% (31/32)였다(Fig. 2).

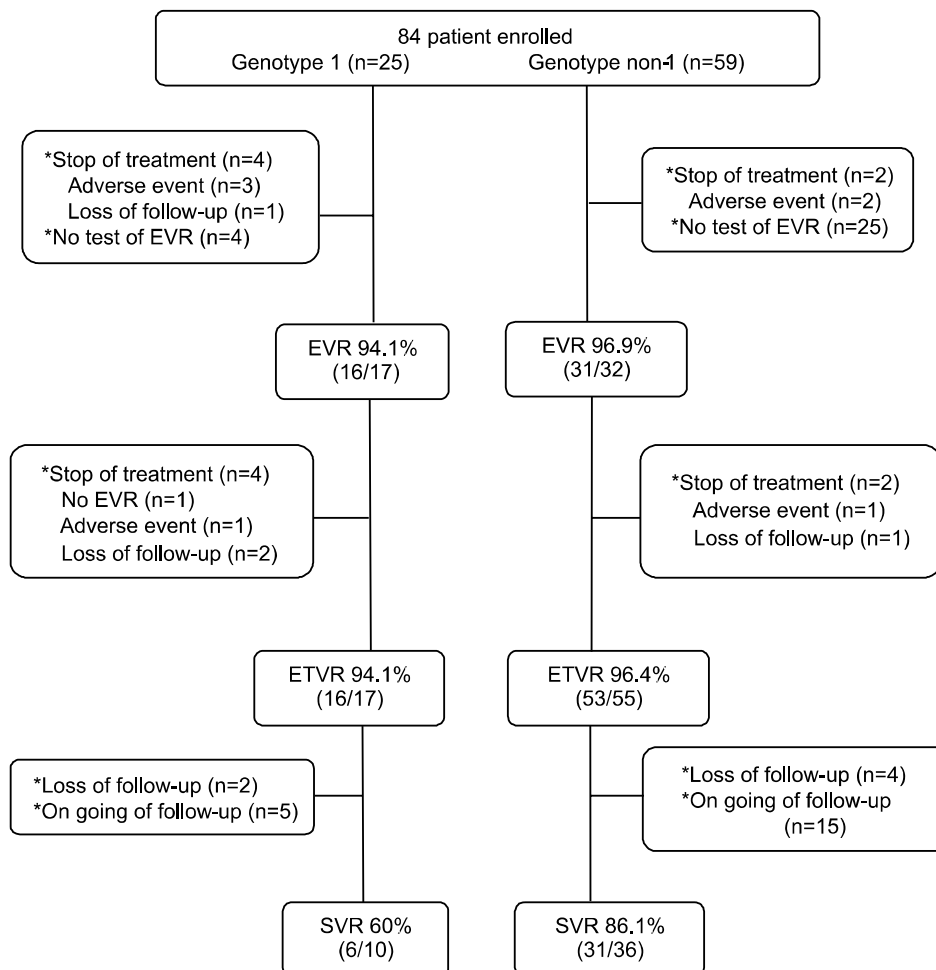


Fig. 2. Patient flow diagram. EVR, early virologic response; ETVR, end of treatment virologic response; SVR, sustained virologic response; n, number.

치료 종료 바이러스 반응은 95.8%로, 유전자형 1형에서 치료를 완료한 17명 중 16명으로 94.1%였으며, 비1형에서 치료를 완료한 55명 중 53명으로 96.4%이었고 양 군 간에 의미있는 차이는 없었다($p=0.56$). 지속 바이러스반응은 치료 종료 후 6개월간 추적 관찰이 가능하였던 46명에서 37명으로 80.4%였으며, 유전자형 1형에서는 10명 중 6명으로 60.0%, 비1형에서는 36명 중 31명으로 86.1%였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.087$) (Fig. 3).

치료 종료 생화학 반응은 72.2%로, 유전자형 1형에서 58.8% (10/17), 비1형 76.4% (42/55)였으며, 지속 생화학

반응은 95.7%로, 1형 90.0% (9/10), 비1형 97.2% (35/36)이었다(Fig. 3).

3. 지속 바이러스 반응에 영향을 주는 요인

전체 환자 중 지속 바이러스 반응을 갖는 37명과 지속 바이러스 반응을 갖지 않는 9명에서 연령, 기저 HCV RNA 농도, 체질량지수, 페그인터페론 및 리바비린의 용량 감량에 따른 반응은 모두 의미 있는 차이가 없었다($p>0.5$). 유전자형 1형 환자군에서 각 요소에 따라 모두 의미 있는 차이가 없었다(Table 2). 비1형 환자군에서는 체질량지수 25 kg/m^2 미만에서 지속바이러스 반응은 73.3%, 25 이상에서 20.0%로 통계학적인 의미가 있었으며($p=0.038$), 기저 HCV RNA 농도는 지속 바이러스 반응이 없는 군에서 $3.2 \pm 0.6 \times 10^6 \text{ IU/ml}$ 보다 높았으나 유의하지는 않았다($p=0.065$). 그 외 연령, 당뇨 유무, 투여 약물의 용량 감량에 대해서는 차이가 없었다(Table 3).

4. 부작용

혈액학적 부작용으로는 호중구 감소증이 58.3% (49/84), 빈혈 31.0% (26/84), 저혈소판증 29.8% (25/84), 갑상선 기능 저하증은 7.1% (6/84), 갑상선 기능 항진증 2.4% (2명)이었다. 부작용 증상으로는 독감 유사 증상이 36.9% (31/84)으로 가장 많았으며, 피로감(23.8%), 가려움증(17.9%), 두통(13.1%), 식욕부진(11.9%), 탈모(10.7%), 불면증(7.1%), 어지러움(7.1%), 발진(6.0%), 마른기침(6.0%), 체중감소(4.8%), 명치불쾌감(3.6%), 무른 변(3.6%), 호흡

Table 1. Baseline characteristics of patients according to hepatitis C virus genotype

	Genotype 1 (n=25)	Genotype non-1 (n=59)	p-value
Age (years, mean \pm SD)	47.7 \pm 10.6	49.7 \pm 10.5	0.439*
Sex (male/female)	16/9	34/25	0.586 [†]
Body mass index (kg/m ² , mean \pm SD)	25.9 \pm 4.1	24.1 \pm 3.0	0.031*
HCV RNA ($\times 10^6 \text{ IU/ml}$, mean \pm SD)	1.9 \pm 3.9	1.1 \pm 2.3	0.308*
Diabetes mellitus (%)	3 (13%)	9 (16.4%)	1.0 [†]
Hypertension (%)	4 (17.4%)	8 (14.5%)	0.741 [†]
AST (U/L)	104.6 \pm 64.8	110.5 \pm 110.3	0.806*
ALT (U/L)	149.0 \pm 146.0	165.1 \pm 218.0	0.737*
ALP (U/L)	88.6 \pm 28.1	94.2 \pm 41.6	0.539*
T-bilirubin (mg/dl)	0.9 \pm 0.4	0.8 \pm 0.4	0.549*
Albumin (g/dl)	4.3 \pm 0.4	4.3 \pm 0.7	0.854*

SD, standard deviation; n, number; *, Paired sample t-test; [†], Pearson chi-square test; [†], Fisher's exact test; AST, aspartate aminotransferase; ALT, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase

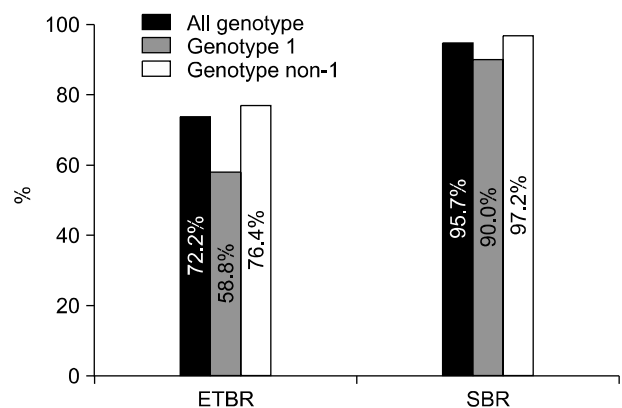
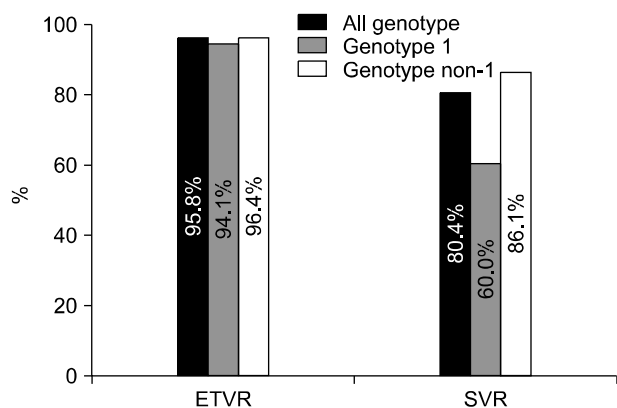


Fig. 3. End of treatment virologic response (ETVR) and sustained virologic response (SVR) and end of treatment biochemical response (ETBR) and sustained biochemical response (SBR) according to the genotype of hepatitis C virus. ETVR and SVR was 95.8% and 80.4% and ETBR and SBR was 72.2% and 95.7%. There was not significantly different between patients with genotype 1 and those with genotype non-1 (ETVR, 94.1% vs. 96.4% $p=0.56$; SVR, 60.0% vs. 86.1% $p=0.087$; ETBR, 58.8% vs. 76.4% $p=0.112$; SBR, 90.0% vs. 97.2% $p=0.37$).

Table 2. Factors influencing on sustained virologic response in chronic hepatitis C caused by HCV genotype 1

		Patients with SVR (n=6)	Patients without SVR (n=4)	p-value
Age (years)		42.7±9.6	52.3±11.9	0.196*
HCV RNA (x10 ⁶ IU/ml)		2.8±6.2	2.6±3.6	0.958*
DM		1 (16.7%)	2 (50.0%)	0.5 [†]
BMI (kg/m ²)	Mean	25.04±1.59	24.79±4.79	0.904*
	<25	3 (50.0%)	3 (75.0%)	0.571 [†]
	≥25	3 (50.0%)	1 (25.0%)	
PEG-IFN total dose	100%	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0.495 [†]
	>75%	4 (66.7%)	3 (75.0%)	
	75~50%	1 (16.7%)	0 (0.0%)	
Ribavirin total dose	100%	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0.6 [†]
	>80%	2 (33.3%)	3 (7.0%)	
	<80%	2 (33.3%)	1 (25.0%)	

BMI, body mass index; n, number; *, Paired sample t-test; [†], Fisher's exact test

Table 3. Factors influencing on sustained virologic response in chronic hepatitis C caused by HCV genotype non-1

		Patients with SVR (n=31)	Patients without SVR (n=5)	p-value
Age (years)		49.3±10.1	48.8±8.9	0.914*
HCV RNA (x10 ⁶ IU/ml)		0.7±1.1	3.2±0.6	0.065*
DM		4 (13.3%)	0 (0.0%)	1.0 [†]
BMI (kg/m ²)	Mean	23.64±3.01	25.99±3.45	0.122*
	<25	22 (73.3%)	1 (20.0%)	0.038 [†]
	≥25	8 (26.7%)	4 (80.0%)	
PEG-IFN total dose	100%	15 (48.4%)	1 (20.0%)	0.346 [†]
	>75%	15 (48.4%)	4 (80.0%)	
	75~50%	1 (3.2%)	0 (0.0%)	
Ribavirin total dose	100%	14 (45.2%)	2 (40.0%)	0.72 [†]
	>80%	13 (41.9%)	2 (40.0%)	
	<80%	4 (12.9%)	1 (20.0%)	

BMI, body mass index; n, number; *, Paired sample t-test; [†], Fisher's exact test

곤란(3.6%), 이명(1.2%)으로 다양하였다(Table 4).

부작용으로 12주 이내의 조기에 치료를 중단한 경우는 유전자형 1형에서는 12.0%(3/25), 비1형에서는 3.4%(2/59)이었으며, 그 이후 치료기간 중에는 각각 1명씩이 중단하여 총 8.3% (7/84)에서 부작용으로 치료를 중단하였다. 중단 원인으로는 독감유사증상이 3.6% (3/84), 호중구 감소증 2.4% (2/84), 가려움증 1.2% (1/84), 갑상선 기능 항진증 1.2% (1/84)였다.

부작용으로 약물을 감량한 경우는 유전자형 1형에서 페그 인터페론은 68% (17/25), 리바비린 52% (13/25)였으며, 비1형에서는 페그인터페론 45.8% (27/59), 리바비린 27.1% (16/59)였다. 페그인터페론 용량을 감량했던 경우는 유전자형에 따른 의미 있는 차이는 없었으나(p=0.062), 리바비린 용량을 감량했던 경우는 1형 환자군에서 더 많았다(p=0.028).

Table 4. Adverse effects of combination therapy with peginterferon and ribavirin

Adverse events	Number (%)	Adverse events	Number (%)
Neutropenia	49 (58.3%)	Flu-like symptoms	31 (36.9%)
Anemia	26 (31.0%)	Fatigue	20 (23.8%)
Thrombocytopenia	25 (29.8%)	Itching	15 (17.9%)
Hypothyroidism	6 (7.1%)	Headache	11 (13.1%)
Hyperthyroidism	2 (2.4%)	Anorexia	10 (11.9%)
		Hair loss	9 (10.7%)
		Insomnia	6 (7.1%)
		Dizziness	6 (7.1%)
		Rash	5 (6.0%)
		Dry cough	5 (6.0%)
		Body weight loss	4 (4.8%)
		Epigastric discomfort	3 (3.6%)
		Loose stool	3 (3.6%)
		Dyspnea	3 (3.6%)
		Tinnitus	1 (1.2%)

고 찰

만성 C형 간염에 대한 항바이러스치료로서 사용되어온 인터페론과 리바비린의 병합요법은 그 치료 효과가 상당히 제한적이었으나 최근 표준치료로 사용되는 페그인터페론과 리바비린은 효과가 우수할 뿐만 아니라 투여하기도 간편하다는 것이 서구의 대규모 연구에서 증명된 바가 있다.¹¹⁻¹³ Manns 등¹²의 보고에 따르면 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 지속 바이러스 반응은 54%였으며, 그 중 유전자형 1형에서 42%, 2형이나 3형 유전자형에서 82%이었다. Fried 등¹³의 보고에서도 지속 바이러스 반응은 56%였으며, 유전자형 1형에서 46%, 2형이나 3형에서 76%, 4형에서 77%였다. 국내에서는 단일 기관의 보고로 황 등²¹은 지속 바이러스 반응이 61%였으며, 유전자형 1형에서 48%, 비1형에서 67.3%라고 하였고, 이 등¹⁴은 지속 바이러스 반응이 70.7%로 유전자형 1형에서 55.2%, 비1형에서는 80.4%로 보고하였다. 본 연구에서 지속 바이러스 반응은 80.4%였으며, 유전자형 1형에서 60%, 비1형에서 86.1%였다. 서구의 광범위한 임상연구와 비교할 때 본 연구를 포함한 국내의 연구들에서 전체적으로 지속 바이러스 반응이 높았다. 이는 서구의 연구에 비해 국내의 연구가 1형 유전자형의 환자가 상대적으로 적었기 때문일 수 있으며, 특히 본 연구에서는 지속 바이러스 반응을 평가할 수 있었던 유전자형 1형 환자의 수가 21.7%로 적었기 때문으로 생각한다. 그러나 비1형만 비교하면 국내 연구의 결과가 서구와 비슷하였다.

혈청 ALT가 정상화 되는 생화학 반응은 바이러스 반응과 유사한 결과를 보인다고 하였다. Manns 등¹²은 치료 종료 생화학 반응을 65%, 지속 생화학 반응은 54%로 보고하였으며, 국내 연구에서는 치료 종료 생화학 반응 68%, 지속 생화학 반응 64%로 비슷한 결과를 보였다.¹⁴ 본 연구에서는 치료 종료 생화학 반응은 72.2%, 지속 생화학 반응은 95.7%였으며, 유전자형 1형에서 각각 58.8%, 90.0%, 비1형에서 각각 76.4%, 97.2%로 타 연구와 비교하여 높았다. 지속 생화학 반응이 치료종료 생화학 반응보다 높은 것이 특이하였으나, 이는 치료 종료 후 24주에 평가한 환자수가 적었기 때문으로 생각된다.

만성 C형 간염의 치료에서 치료기간과 용량에 대한 연구로 2004년 Hadziyannis 등¹¹이 보고한 바에 따르면 유전자형 1형에서는 48주 치료군의 지속 바이러스 반응이 63%로 24주 치료군보다 11%의 의미 있는 차이를 보였으며, 유전자형 2형에서는 24주 치료군, 48주 치료군, 리바비린 저용

량(800 mg)군, 표준 용량(1,000~1,200 mg)군으로 나누었을 때 4가지 치료 군에서 의미 있는 지속 바이러스 반응의 차이는 없었다. 따라서 유전자형 1형에서는 페그인터페론 180 mcg을 주 1회 피하주사하고 몸무게에 따라 리바비린 1,000~1,200 mg을 48주간 투여하고, 유전자형 비1형에서는 같은 용량의 페그인터페론과 리바비린 800 mg을 24주 투여하는 것이 현재의 표준 치료로 되었다. 그러나, 최근에는 유전자형 비1형 만성 C형 간염에서 치료기간을 단축하려는 시도들이 연구되고 있다. Shiffman 등²²은 유전자형 비1형에서 24주보다 짧은 치료기간에 따른 지속 바이러스 반응을 파악하였는데, 16주 동안 치료를 받은 군의 지속 바이러스 반응은 62%로 24주 치료군의 70%보다 낮았지만, 기저 혈청 HCV RNA 농도가 400,000 IU/ml 미만인 환자들에서 지속 바이러스 반응은 16주 치료군에서 82%로 24주군의 81%와 차이가 없었다. 특히 치료 시작 후 4주 내에 혈청 HCV RNA가 검출되지 않는 환자에서 지속 바이러스 반응은 16주 치료군은 85%, 24주 군은 79%로 차이가 없었다. 본 연구에서는 현재 만성 C형 간염의 표준 치료에 따라 유전자형 1형에서는 48주, 비1형에서는 24주 기간 동안 페그인터페론과 리바비린을 투여하였다. 본 연구 중 유전자형 2형 환자 2명에서 부작용으로 각각 12주, 19주째 치료가 중단되었는데 24주 치료 종료 바이러스 반응에서 모두 바이러스가 검출되지 않았으며 지속 바이러스 반응을 보는 치료 종료 후 24주째에서도 바이러스가 검출되지 않았다. 따라서 유전자형 2형에서는 표준 치료기간인 24주 치료가 반드시 필요하지 않을 수도 있음을 고려해 볼 수 있으나 향후 많은 증례의 전향적 연구가 필요하리라 생각된다. 국내 연구에서 페그인터페론이나 리바비린을 감량한 경우에도 지속 바이러스 반응에 차이가 없었다고 하였다.¹⁴ 본 연구에서 페그인터페론과 리바비린의 용량을 감량한 경우는 각각 52%, 32%로 많은 환자에서 약제의 감량이 필요하였으나, 페그인터페론과 리바비린의 감량에 따른 지속바이러스 반응은 통계학적으로 차이가 없었다. 따라서 향후 우리나라 환자를 대상으로 페그인터페론과 리바비린의 용량 감량에 따른 치료 효과에 대한 연구가 필요하리라 생각되었다.

지속 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자로는 심한 간섬유화, 장기간 감염기간, 연령, 유전자형 1형, 기저 혈청 HCV RNA가 2×10^6 copies/ml 이상, 면역억제상태, 아프리카 아메리칸, 비만, 치료 기간과 용량 감소 등이 알려져 있다.^{12,15,16,23} 본 연구에서 유전자형에 따른 지속 바이러스 반응은 1형에서 60.0%, 비1형에서 83.8%로 비1형에서 상

대적으로 높았으나 통계학적인 의의는 없었다. 이는 1형 환자군의 수가 적었기 때문인 것으로 생각된다. 유전자형 1형과 비1형의 환자군 각각에서 지속 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자를 파악하여 보았으나, 1형의 환자군에서는 상기의 인자들에 대한 유의한 차이가 없었다. 비1형의 환자군에서 기저 혈청 HCV RNA 농도는 지속 바이러스 반응이 있는 군에서 $0.7 \pm 1.1 \times 10^6$ IU/ml로 지속 바이러스 반응이 없는 군의 $3.2 \pm 0.6 \times 10^6$ IU/ml보다 낮았으나 통계학적인 의의는 없었다. 비만한 환자에 있어 체중 감량이 간의 지방 함량과 연관이 되며 일부에서 섬유화의 감소로 항바이러스 치료에 더 나은 반응을 보일 수 있다는 보고가 있다.^{24,25} 본 연구의 비1형 환자군에서 지속 바이러스 반응여부에 따른 체질량지수의 차이는 통계적으로 유의하지 않았지만, 체질량지수가 25 미만인 경우는 지속 바이러스 반응이 73.3%였으며, 25 이상에서는 26.7%로 체질량지수에 따른 지속 바이러스 반응에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 만성 C형 간염의 치료에서 체질량지수는 환자가 조절할 수 있는 유일한 인자가 될 수 있으므로 향후 좀 더 많은 증례에서 체질량지수에 따른 치료효과를 파악하는 연구가 필요하다고 생각한다.

만성 C형 간염의 치료에서 환자가 치료에 대한 필요성을 잘 인지하고 치료에 대한 순응이 높을 때 치료효과가 높다. 그러나 페그인터페론과 리바비린의 병합요법의 경우 여러 부작용과 고가의 치료비용으로 약제의 감량, 중단 및 탈락으로 치료효과가 낮아진다.²⁶ 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료에 대한 임상에서 부딪히는 치료 부작용 및 조기 중단과 이에 대한 해결방법에 관한 고찰은 부족하다. 본 연구에서 치료 부작용에 의한 치료 중단률은 8.3%로 다른 연구의 치료 중단률 11~13%보다 낮았으나^{12,13} 치료 기간 중 전체 탈락률은 14.3%로 높았다. 이는 본 연구가 후향적 연구로 실제 임상 상황을 반영한 것으로 생각된다. 부작용에 의한 치료 중단의 직접적인 원인은 독감유사증상 3예, 호중구 감소증 2예, 전신의 심한 소양증 1예, 갑상선 기능 항진증 1예가 있었다. 간기능의 악화로 인한 중단은 서구에서 2.6%,¹² 국내에서는 황 등²¹은 3.3%, 이 등¹⁴은 8%로 보고하여 간기능 악화로 인한 치료 중단율은 서구에 비해 국내에서 높았는데, 본 연구에서는 간기능 악화에 의한 약제의 중단은 없었다. 이는 치료 대상 환자의 선택의 차이와 작은 증례수로 인한 결과로 생각한다.

페그인터페론에 의한 부작용은 인종간의 차이를 보일 수도 있으나 동양인이 서양인에 비해 상대적으로 적은 체중을

갖기 때문에 체중에 따른 용량 조절을 하지 않는 페그인터페론 알파-2a에서 부작용이 더 많을 것으로 생각된다. 페그인터페론의 가장 흔한 부작용은 피로와 근육통 등의 독감유사증상과 우울증, 짜증, 불안감, 수면 장애 등의 정신적 질환을 들 수 있다. 본 연구에서도 70%에서 이런 독감유사증상과 불안감, 식욕감퇴, 수면장애, 피로감, 두통 등의 정신적 스트레스를 많이 호소하였다. 혈액학적인 합병증은 기존 연구에서 약물을 감량할 정도의 빈혈은 19%, 중성구 감소증과 혈소판 감소증은 1% 미만으로 보고하였으나^{27,28} 국내에서는 약물을 감량할 정도의 빈혈은 15.4%, 중성구 감소증은 8.8%, 혈소판 감소증은 4.6%였고 약물 감량과 상관없이 치료 개시와 비교하여 의미있게 정상치 이하로 감소한 중성구 감소증은 19.6%, 혈소판 감소증은 17.5%, 빈혈은 56.3%로 보고하였다.²¹ 본 연구에서는 중성구 감소증은 58.3%, 혈소판 감소증 29.8%, 빈혈 31.0%로 상당히 높았는데 이는 진단 기준의 차이로 생각된다. 각각의 기준이 다소 다르기는 하지만, 동양인이 서양인에 비해 혈액학적인 합병증이 흔하게 나타난다고 생각할 수 있으나, 본 연구를 포함하여 국내의 다른 연구에서 패혈증이나 출혈과 같은 심각한 병적 상태의 부작용은 발생하지 않았으며, 대부분 약제 용량의 조절을 통하여 효과적인 치료 반응을 보였다. 혈액학적 부작용이 있을 때 과립구 또는 과립구큰포식세포집락자극인자들이 사용되고 있으나 페그인터페론과 리바비린의 병합요법 후 세균 감염의 고위험군에서 이에 대한 유용성에 대해 아직 입증되지는 않았다.^{12,13} 본 연구에서 호중구 감소증의 2예에서는 과립구 집락자극인자의 치료에도 회복되지 않아 치료를 중단하였다. 갑상선 기능에 대한 부작용으로는 대개는 갑상선 기능 저하증이 나타나며 이는 치료에 대한 자가 면역 부작용으로 인하여 자가 면역 갑상선염의 일부로서 발현되었을 가능성이 고려되고 있으며 일시적인 반응인 경우가 많아 치료 없이 추적관찰만 필요한 경우가 많다. 본 연구에서 갑상선 기능 항진증은 2명, 갑상선 기능 저하증은 6명에서 발견되었는데 이 중 갑상선 기능 항진증 1명에서 치료를 중단하였다. 그 외 부작용으로 가려움증, 청력 손상, 탈모, 시력 장애, 간질성 폐렴, 췌장염, 대장염, 염증성 질환의 악화가 있으며 본 연구에서는 가려움증으로 중단한 경우가 있었으며, 10.0%에서 탈모와 6.0%에서 마른기침의 부작용이 있었으나 간질성 폐렴이 증명된 예는 없었다.

본 연구는 만성 C형 간염의 표준 치료로 인정받고 있는 페그인터페론과 리바비린의 병합요법에 대한 효과와 안정성을 평가하는 자료로 광주·전남 지역 환자들에 있어 치료에

대한 효과와 안정성에 대한 첫 보고라는데 의의를 둘 수 있다. 하지만, 후향 연구인지라 치료 도중 추적 관찰이 되지 않았던 경우가 많아 환자의 순응도가 낮았다는 점과 대상 환자의 수가 적어 다변량 분석을 시행할 수 없었다는 것을 한계점으로 들 수 있다. 향후 우리나라 특성에 맞는 만성 C형 간염의 치료 지침을 결정하기 위해 대규모의 전향적 연구가 필요하고, 치료약제에 대한 부작용을 줄이고 환자의 순응도를 높일 수 있도록 환자 개개인에 따른 투여 용량 및 기간의 조절을 고려해 보아야 할 것으로 생각되었다.

결 론

만성 C형 간염의 표준 치료인 페그인터페론과 리바비린의 병합요법의 효과와 부작용을 파악하고자 2004년 7월부터 2007년 10월까지 전남대학교병원에서 만성 C형 간염으로 진단 받은 환자 중 페그인터페론과 리바비린의 병합요법을 받은 84명의 환자를 대상으로 치료 종료 바이러스 반응, 지속 바이러스 반응, 생화학 반응 및 부작용을 평가하고 지속 바이러스 반응에 영향을 미치는 인자를 파악하고자 하였다.

치료 종료 바이러스 반응은 95.8%로, 유전자형 1형과 비1형에서 각각 94.1%, 96.4%이었으며, 지속 바이러스 반응은 80.4%로, 1형에서 60.0%, 비1형 86.1%였고 유전자형에 따른 지속 바이러스 반응에는 차이가 없었다. 치료 종료 생화학 반응은 72.2%로, 1형 58.8%, 비1형 76.4%였으며, 지속 생화학 반응은 95.7%로, 1형 90.0%, 비1형 97.2%였다. 유전자형 비1형에서 체질량 지수가 지속 바이러스 반응에 영향을 주는 인자로 의의가 있었으며, 기저 혈중 HCV RNA 농도가 지속바이러스 반응이 있는 경우에 낮았다. 치료 종료 시점까지 전체 탈락률은 14.3%였으며, 유전자형 1형에서 32%로 비1형의 6.8%보다 높았다. 부작용으로 치료를 중단한 경우는 8.3%였으며, 부작용으로 약물을 감량한 경우는 페그인터페론에서 52.3%, 리바비린 34.5%였으나 약제 감량에 의한 지속 바이러스 반응에 대한 차이는 없었다.

본 연구에서 만성 C형 간염 환자의 초치료로서 페그인터페론과 리바비린의 병합 요법은 서구 및 다른 보고와 유사한 효과와 안전성을 보였으며, 신체질량 지수는 지속 바이러스 반응에 영향을 주는 중요한 인자이다.

References

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
3. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GK, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-82.
4. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31:1014-8.
5. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-44.
6. Kim YS, Pai CH, Chi HS, Kim DW, Min YI, Ahn YO. Prevalence of hepatitis C virus antibody among Korean adults. *J Korean Med Sci* 1992;7:333-6.
7. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:324-8.
8. Kim YS, Um SH, Ryu HS, Lee JB, Lee JW, Park DK, et al. The prognosis of liver cirrhosis in recent years in Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18:833-41.
9. 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;39:1147-71.
10. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999;29:1124-30.
11. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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;358:958-65.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
14. Lee H, Choi MS, Paik SW, Kim JH, Kim DY, Lee JH, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Korea. *Korean J Hepatol* 2006;12:31-40.
15. Westin J, Hellstrand K, Alsio A, Ydreborg M, Ferrari C, Neumann AU, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:1333-4.
16. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-9.
17. Seeff LB, Hoofnagle JH. National institutes of health consensus development conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S1-2.

18. Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, *et al.* Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:645-52.
19. Han KH, Yoon YH. Peginterferon-alpha and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2004;10:81-7.
20. Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:1897-905.
21. Hwang SY, Lee HJ, Park KT, Kim KY, Lee SM, Park CW, *et al.* Effectiveness and complications of combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:166-72.
22. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
23. Fauci AS, Braunwald E, Kasp DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *et al.* Chronic hepatitis C. In: Dienstag JL, ed. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008;1963-6.
24. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-44.
25. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, *et al.* Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
26. 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):S3-20.
27. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
28. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-9.