

혈중 바이러스치가 낮으면서 조기 바이러스 반응을 보이는 유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린의 24주 병합요법은 충분한가?

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

송 병 철

Is 24 Weeks of Peginterferon and Ribavirin Combination Therapy Sufficient for the Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C?

Byung-Cheol Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

– 33쪽 논문에 대한 논평임 –

전세계적으로 C형 간염바이러스(hepatitis C virus) 감염은 만성간질환, 간세포암 등의 가장 중요한 원인 중의 하나로 약 1억 8천명 정도 전 세계 인구가 감염된 것으로 추정되고 있으며¹ 국내에서도 인구의 약 1.1-1.5%가 감염된 것으로 추정되고 있다.²

1980년대 중반부터 인터페론이 만성 C형간염 치료에 도입된 이후 항바이러스 치료의 효과는 1990년대 후반 이후 리바비린 도입 및 2000년대 초에 페그인터페론의 도입으로 획기적으로 진보하여, 지속적 바이러스 반응(sustained virological response)은 6%에서 50%까지 향상되었다.^{1,3} 만성 C형 간염에서 항바이러스 효과의 예측인자로는 유전자형이 가장 중요하며, 유전자 1형에서는 페그인터페론과 리바비린 48주 병합요법 시 42-46%, 유전자형 2/3형에서는 24주 치료 시 76-82%에서 지속적 바이러스 반응을 보인다.^{1,3} 그러나 만성 C형간염에서 항바이러스 치료의 비약적인 발전에도 불구하고 유전자 1형에서는 약 50% 미만의 환자에서만 지속적 바이러스 반응이 나타나고 또한 병합요법으로 치료하는 환자의 약 75%에서 항바이러스 치료와 관련된 부작용을 경험하게 되고³ 또한 10-15%의 환자가 중간에 부작용으로

치료를 중단하게 된다.¹ 따라서 치료 효과는 최대한 유지하면서 부작용을 줄일 수 있는 새로운 약제의 개발 혹은 기존의 약제의 용법 혹은 치료 기간을 환자에 따라 개별화하는 새로운 치료법이 필요한 실정이다.

최근에 만성 B형간염^{4,5} 및 만성 C형간염에서⁶⁻⁸ 치료 초기 혈중 바이러스 반응이 치료 효과를 예측하는 중요한 지표로

Table 1. Summary of the Rate of Sustained Virological Response in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients with Rapid Virological Response who Completed 24 or 48 Weeks of Therapy

Authors	HCV RNA levels	Sustained virological response (%)	
		24 weeks of therapy	48 weeks of therapy
Zeuzem et al. ⁸	≤600,000 IU/mL	89%	85%
Ferenci et al. ¹⁴	≤400,000 IU/mL	81.3%	Not available
	400,000-800,000 IU/mL	80.6%	
	>800,000 IU/mL	66.7%	
Yu et al. ⁷	≤400,000 IU/mL	96.4%	100%
	>400,000 IU/mL	76.5%	100%
Moon et al. ⁹	>600,000 IU/mL	100%	96.2%

연락처: 송병철, 690-716, 제주도 제주시 아라동 1753-3
제주대학교병원 내과
Tel: (064) 717-1528, Fax: (064) 717-1131
E-mail: drsong@jejunu.ac.kr

Correspondence to: Byung-Cheol Song, M.D.
Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 1753-3, Ara-dong, Jeju 690-716, Korea
Tel: +82-64-717-1528, Fax: +82-64-717-1131
E-mail: drsong@jejunu.ac.kr

인식되고 있다. 따라서 많은 연구자들이 항바이러스 치료 초기 바이러스의 혈중 변화의 역동학에 따라 치료를 개별화 하려는 연구들이 진행되었다. 이들 연구에 대한 결과는 Table 1에 요약하였다.

Zeuzem 등⁸의 연구에 의하면 유전자 1형 만성 C형간염에서 페그인터페론 리바비린 24주 병합 치료 시 혈중 바이러스 양이 낮고 ($\leq 600,000 \text{ IU/mL}$) 조기 바이러스 반응이 있는 경우 지속적 바이러스 반응이 89%이었으며 이는 대조군의 85%와 유사하였다. 또한 Ferenci 등⁶의 연구에서도 조기 바이러스 반응을 보이는 환자인 경우 24주 치료 시, 치료 전 혈중 바이러스 양이 400,000 IU/mL 이하인 경우 81.3%에서 400,000-800,000 IU/mL인 경우 80.6%에서 지속적 바이러스 반응이 관찰되었으나 혈중 바이러스 양이 800,000 IU/mL 이상인 경우는 66.7%로 의미있게 차이가 있었다. 대만에서 시행된 Yu 등⁷의 연구에 의하면 유전자 1형인 환자에서 혈중 바이러스 양이 낮은 경우(400,000 IU/mL) 24주 치료 시 96.4%에서 48주 치료 시 100%에서 지속적 바이러스 반응이 있어 24주 치료로 충분하다고 보고하였다.

이번 호에 게재된 Moon 등⁹의 연구에서도 혈중 바이러스 양의 낮으면서($600,000 \text{ IU/mL}$) 조기 바이러스 반응이 있는 경우에 100%의 환자에서 지속적 바이러스 반응을 보여 주었으며 48주 치료한 환자에서는 96.2%에서 지속적 바이러스 반응을 보여 이전에 보고된 외국의 연구와 비슷하거나 좋은 결과를 보고하였다. 현재까지 국내에서는 유전자 1형에서 조기 바이러스 반응 환자에서 24주 치료에 대한 연구가 없는 실정에서 이 연구는 매우 중요한 보고가 될 것으로 생각된다.

Moon 등⁹의 보고와 대만에서 보고된 Yu 등⁷의 연구에서 보듯이 동양인에서는 혈중 바이러스가 낮고($400,000-600,000 \text{ IU/mL}$ 이하) 조기 바이러스 반응이 있는 경우 거의 대부분이(>95%) 환자에서 24주 치료로도 지속적 바이러스 반응을 보이나 서양인을 대상으로 시행한 연구는 약 89-81%로 다소 차이가 있는 것으로 생각된다. 이는 여러가지 요인(유전자형, 연령, 순응도 등)이 있을 것으로 생각된다.^{7,8} 여러 연구에서 지속적 바이러스 반응에 미치는 가장 중요한 요소들 중 유전자형 및 조기 바이러스 반응 여부이다. Jensen 등¹⁰의 연구에 의하면 유전자 1형인 만성 C형간염 환자에서 24주 치료 시 유전자 아형($1b > 1a$) 및 HCV RNA치가 낮은 경우 조기 바이러스 반응을 예측할 수 있었다. 한국을 포함하여 아시아에는 유전자 1b형이 흔하고 1a형은 매우 드물며^{2,11} 대만에서도 유전자 1형이 가장 흔한 유전자형이나 유전자형 1a형은 매우 드물다고 보고되었다.^{7,11} Moon 등⁹의 연구에 포함된 29명의 환자도 모두 유전자 1b형이었다. 반면에 미국에서는 1a형이 1b형보다 흔하고 유럽인 경우 1a, 1b 모두 흔하게 보고된다.^{12,13} 따라서 동양인에 흔한 유전자 아형 1b에서

서양인에 흔한 1a에 비해 조기 바이러스 반응이 흔하고, 이로 인하여 지역에 따라 지속적 바이러스 반응이 다소 차이가 있는 것으로 생각된다.

결론으로 Moon 등⁹의 연구는 비록 단일센터의 후향적 연구이고 대조군이 무작위로 배정되지 않았으며 대상 환자가 29명으로 매우 제한적이라는 점에도 불구하고 한국인 만성 C형간염 유전자 1형 환자에서 혈중 바이러스 농도가 낮고 4주에 조기 바이러스 반응이 있는 경우 24주 병합요법을 시행하였을 때 100%의 환자에서 지속적 바이러스 반응을 보이므로 임상의사의 판단 하에 24주 항바이러스 치료를 하는 것도 충분히 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 많은 국내 만성 C형간염 환자를 대상으로 전향적 연구를 통하여 국내의 치료 지침을 만들 필요가 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
- Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. *Intervirology* 2006;49:18-22.
- 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.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
- Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
- Ferenci P, Brunner H, Laferl H, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008;47:1816-1823.
- Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-1893.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
- Moon SS, Kang HG, Seo JA, et al. 24 weeks treatment with pegylated interferon alfa plus ribavirin may be possible in

- genotype 1 chronic hepatitis C patients with rapid virological response who have low pretreatment viremia. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:33-38.
10. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-960.
11. Lee CM, Hung CH, Lu SN, Changchien CS. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Chang Gung Med J* 2008;31:16-25.
12. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:223-235.
13. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:634-639.
14. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451-458.