

유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린의 24주와 48주 치료 효과 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실²,
간경변증 임상연구센터³

김미나¹ · 윤기태^{2,3} · 박준용^{1,3} · 김도영^{1,3}
안상훈^{1,3} · 전재윤^{1,3} · 한광협^{1,3}

Abstract

A comparison of 24- vs. 48-week peginterferon plus ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C

Mi Na Kim, M.D.¹, Ki Tae Yoon, M.D.^{2,3}, Jun Yong Park, M.D.^{1,3}, Do Young Kim, M.D.^{1,3},
Sang Hoon Ahn, M.D.^{1,3}, Chae Yoon Chon, M.D.^{1,3}, Kwang-Hyub Han, M.D.^{1,3}

Department of Internal Medicine, ¹Yonsei University College of Medicine, Seoul;
²Pusan University School of Medicine, Busan; ³Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Korea

Background/Aims: The standard therapy for patients with genotype 1 chronic hepatitis C (CHC) is a combination of peginterferon and ribavirin for 48 weeks. However, the most appropriate duration of treatment remains to be established because of treatment-related side effects and cost. The aim of this study was to compare the efficacies of 24- and 48-week treatments, and to assess the efficacy of split 24-week therapy (a further 24 weeks of treatment in patients with relapse after the initial 24 weeks of treatment). **Methods:** A total of 130 patients with genotype 1 CHC was treated between June 2004 and December 2006. Patients with undetectable HCV RNA at 24 weeks of treatment (as assessed by qualitative PCR assay; $n=101$ patients) were allowed to choose either 24 or 48 weeks as the duration of their treatment; 51 patients chose the 24-week treatment regimen and the remainder chose the 48-week regimen. Patients who relapsed after 24 weeks of treatment were treated for further 24 weeks. The sustained virologic response (SVR) of each treatment group was analyzed. **Results:** The SVR rate was higher in patients treated for 48 weeks than in those treated for 24 weeks (74.0% vs. 52.9%, $P=0.028$). In the multivariate analysis, age < 50 years, platelets $\geq 150,000/\text{mm}^3$, and treatment duration for 48 weeks remained significant independent predictors of SVR. Fourteen of the 24 patients who relapsed in the 24-week treatment group received split 24-week therapy, and 6 patients (42.9%) achieved SVR. The overall SVR rate did not differ significantly between the 24-week treatment group, including those who underwent 24-week split therapy (64.7%), and the 48-week treatment group (64.7% vs. 74%, $P=0.311$). **Conclusions:** The 24-week plus additional split 24-week therapy following failure is a useful treatment strategy for patients with genotype 1 CHC. (*Korean J Hepatol* 2009;15:496-503)

Key words: Chronic hepatitis C; Genotype 1; Peginterferon; Ribavirin

◇ Received October 10, 2009; revised November 27, 2009; accepted November 30, 2009

◇ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; SVR, sustained virologic response; WBC, white blood cell

◇ Corresponding author: Kwang-Hyub Han, E-mail: gihankhys@yuhs.ac; Phone: 02) 2228-1949; Fax: 02) 393-6884

주소: 서울시 서대문구 성산로 250 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우)120-752

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A050021).

서 론

C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)는 세계적으로 약 1억 7천만 명 이상의 감염자가 있는 것으로 추정되며, HCV 감염자의 55~85%의 환자들은 만성 감염으로 진행한다.¹ 한국의 경우 전체 인구의 1%가 HCV에 감염되어 있을 것으로 추정되며 간경변증 환자의 13%, 간세포암종 환자의 12~17%가 만성 C형간염과 관련하여 발생한다.²⁻⁴ 이와 같은 간질환의 진행을 줄이기 위해서 적극적인 항바이러스치료가 권장된다.

만성 C형간염의 치료는 인터페론과 리바비린 병합요법을 근간으로 하며 기존의 인터페론을 이용한 병합요법의 경우 약 40%의 지속바이러스반응(sustained virologic response, SVR)을 보고하였다.^{5,6} 최근에는 인터페론 분자에 불활성의 poly-ethylene glycol을 결합시켜 체내 반감기를 연장함으로써 주 1회 주사로도 혈중농도를 장시간 유지할 수 있는 페그인터페론이 개발되었다.⁷ 유전자 1형의 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 대규모 무작위 대조 임상시험에서 48주 페그인터페론과 리바비린 병합요법은 기존의 인터페론과 리바비린의 병합요법과 비교하여 높은 SVR을 보여 현재는 48주 페그인터페론과 리바비린의 병합요법이 유전자 1형 만성 C형간염의 표준치료로 인정되고 있다.^{8,9}

최근에는 48주 페그인터페론과 리바비린의 병합요법 시 환자가 부담하게 되는 약물 부작용과 약제 비용을 고려하여 치료 효과가 떨어지지 않으면서 치료기간 또는 치료용량을 줄이려는 다양한 접근들이 시도되고 있다. Zeuzem 등은 치료 전 바이러스 양이 600,000 IU/mL 이하인 환자를 대상으로 24주 페그인터페론과 리바비린 병합요법을 시행하여 50%의 SVR을 보고하였다.¹⁰ 특히 치료 시작 후 4주째에 HCV RNA가 음전되는 조기바이러스반응(rapid virologic response, RVR)을 보이는 환자에서는 SVR이 89%로 24주 치료 성적이 48주 치료 성적과 유사하였다. Jensen 등의 연구와 Yu 등의 연구에서도 24주 병합요법을 시행한 환자 중 RVR이 있는 환자에서는 SVR이 48주 치료 성적과 유

사함을 밝혀 RVR이 있는 환자들에서 치료기간을 24주로 단축하는 것에 대한 가능성을 보여주었다.^{11,12}

서구 및 아시아 지역에서 시행된 임상연구에 비해 국내에서는 치료기간 단축에 대한 연구 결과가 미비하여, 만성 C형간염 치료에서 기간을 단축하여 시행하였을 때의 치료 결과는 아직 보고되어 있지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 유전자 1형 만성 C형간염 환자를 대상으로 24주의 단축 기간으로 페그인터페론과 리바비린 병합요법을 시행받은 환자의 치료 효과를 알아보고, 48주 표준치료를 받은 환자의 치료 성적과 비교하여 보고자 하였다. 또한, 24주 단축 기간으로 치료 시행 후 재발한 환자들을 대상으로 24주 추가치료를 시행한 분할 24주 치료(split 24-week therapy)를 도입하여 이에 대한 치료 결과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 6월부터 2006년 12월까지 유전자 1형 만성 C형간염에 대해 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 치료받은 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자의 선정 기준은 18세 이상 70세 이하로 혈청에서 C형간염바이러스 항체와 HCV RNA가 검출되고, 혈청 ALT치가 정상 상한치보다 높거나, 간조직검사에서 2단계 이상의 섬유화를 보이거나 대상성 간경변증이 있는 환자로서 이전에 인터페론을 비롯한 항바이러스치료를 받은 적이 없는 환자를 대상으로 하였다.

조절되지 않는 빈혈(혈색소 <10 g/dL), 호중구 감소증(절대 호중구 <750/mm³), 혈소판감소증(혈소판 <50×10³/mm³), 신기능이상(혈청 크레아티닌 >1.5 mg/dL) 또는 비대칭성 간기능장애의 증거가 있는 환자, 다른 간질환 혹은 심각한 신체적 질환이 동반되어 있는 환자, 만성 음주력 혹은 약물남용의 기왕력이 있는 환자, 간세포암종이 의심되는 환자, 갑상선기능이상을 동반한 환자, 심각한 정신과적 질환을 보이는 환자 그리고 면역억제제를 사

용 중인 환자 등은 본 연구 대상에서 제외하였으며, 치료 종료 후 6개월 이상 추적관찰되어 SVR 평가가 가능했던 환자를 대상으로 분석하였다.

2. 방법

페그인터페론 알파-2a(Pegasys[®], F.Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland) 180 μg 또는 페그인터페론 알파-2b(Pegintron[®], Shering Plough Corp., Kenilworth, NJ) 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 주 1회 피하주사하고, 체중에 따라 리바비린은 1일 1,000 mg(체중 75 kg 미만) 또는 1,200 mg(체중 75 kg 이상)을 복용하도록 하였다. 치료 시작 후 12주째에 HCV RNA 정량검사를 시행하여 기저치로부터의 감소폭이 2 \log_{10} copies/mL 이상이거나 음전되는 경우를 초기바이러스반응(early virologic response, EVR)으로 정의하였다. 이에 도달하지 못한 경우에는 치료실패로 간주하여 치료를 중단하였으며, 치료반응이 있는 경우에는 24주까지 치료를 지속하였다. 24주 치료 후 HCV RNA 정성검사를 시행하여 음성으로 나온 환자들은 환자의 선택에 따라 24주 단축치료군과 48주 표준치료군으로 배정되었다. 즉, 환자에게 각 치료기간에서 예상되는 치료 성공률, 재발을 및 각 치료기간의 장단점들에 대해 설명한 후 환자가 치료기간을 선택하도록 하였다.

치료 중 페그인터페론의 감량은 호중구가 750/ mm^3 미만으로 저하되거나 혈소판이 50 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 미만으로 감소되는 경우에 시행하였으며, 1단계로 초기 용량의 75%로 감량한 후에 개선되지 않을 때 50%까지 감량하고 다음으로 25%까지 감량하는 것으로 하였다. 호중구가 500/ mm^3 미만으로 감소하거나 혈소판이 30 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 미만으로 감소되는 경우에는 투약을 중지하였다. 치료 전에 비하여 AST 혹은 ALT 수치가 지속적으로 상승하는 경우에 페그인터페론을 초기 용량의 50%로 감량하고 그 후에도 상승이 계속되는 경우 투약을 중지하였다. 또한 혈색소가 10 g/dL 미만으로 감소되면 초기 용량에 관계없이 리바비린을 하루 600 mg으로 감량하고 8 g/dL 미만으로 저하되면 투약을 중지

하였다.

24주 단축치료군 환자는 치료 종료 후 4주, 12주, 24주에 방문하도록 하여 외래에서 추적관찰하였고, 48주 표준치료군 환자는 치료 종료 후 12주, 24주에 방문하도록 하여 추적관찰하였다. 혈중 HCV RNA 농도는 COBAS Amplicor HCV Test(Roche Diagnostics, NJ, USA)를 이용한 reverse transcriptase PCR로 측정하였으며, 24주 단축치료군은 치료 전, 치료 12주째 및 치료 종결 시와 치료 후 4주, 12주 및 24주째에 측정하였고, 48주 표준치료군에서는 치료 전, 치료 12주, 24주째 및 치료 종결 시와 치료 후 24주째에 측정하였다. 24주 단축치료군은 치료 종료 후 추적관찰기간 동안 HCV RNA가 검출되어 재발이 확인된 모든 환자에게 페그인터페론과 리바비린 병용요법의 24주 추가치료를 권유하였으며 이에 동의한 환자는 추가 24주 병용요법(split 24-week therapy)을 시행하였다.

치료 종료 후 24주 시점에서 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 SVR로 정의하였으며, 이것을 일차적 치료반응의 지표로 하였다.

본 연구는 후향적 연구로 연구 내용에 대하여 연세대학교 의과대학 세브란스병원 IRB 승인을 받았다.

3. 통계 방법

연속형 자료는 평균 \pm 표준편차를 이용하였고, 범주형 자료는 빈도(백분율)를 이용하여 요약하였다. 24주의 단축기간 병합요법과 48주의 표준병합요법 간의 인구학적, 임상학적 변수들을 비교하기 위하여 연속형 변수의 경우는 독립이표본 *t*-검정을, 범주형 변수인 경우는 카이제곱검정과 피셔의 정확검정을 이용하였다. SVR에 영향을 주는 독립적인 요인을 찾기 위하여 단변량 로지스틱 회귀분석과 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 24주 단축치료 후 재발한 환자에게 24주 추가치료를 한 군과 48주 표준병합요법군의 SVR을 비교하기 위해서 피셔의 정확검정을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다. 모든 자료 분석은 SPSS 12.0(Chicago, IL, USA)을

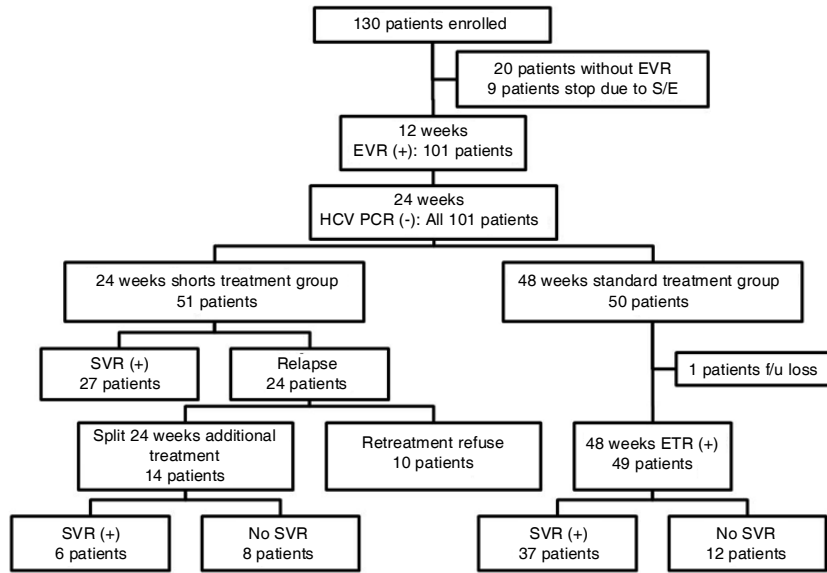


Figure 1. Treatment flow diagram for enrolled patients. EVR, early virologic response; S/E, side effect; ETR, end treatment response; SVR, sustained virologic response.

Table 1. Baseline clinical characteristics of analysis patients

	24-week short-term treatment group (n=51)	48-week standard treatment group (n=50)	P-value
Age (years)	50.8±12.8	49.5±10.7	0.586
Male (M:F)	27 : 24	26 : 24	0.925
BMI (kg/m ²)	23.1±3.1	22.7±3.1	0.577
HCV RNA (10 ⁴ IU/mL)	127.7±95.2	192.3±169.0	0.021
WBC (10 ³ /μL)	5.18±1.44	5.61±1.57	0.150
Hemoglobin (g/dL)	14.0±1.2	14.0±1.5	0.772
Platelet (10 ³ /μL)	168.5±51.4	171.3±46.4	0.779
AST (IU/L)	63.5±37.2	72.6±51.2	0.309
ALT (IU/L)	86.6±66.3	97.5±71.3	0.427
Total bilirubin (mg/dL)	0.95±0.62	0.89±0.35	0.531
Albumin (g/dL)	4.38±0.34	4.32±0.36	0.389

The values are expressed as mean±standard deviation.

P-values were obtained by independent samples *t*-test.

BMI, body mass index; WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

연구기간 중 유전자 1형 만성 C형간염 환자로 본 연구의 선정 기준 및 제외 기준을 모두 만족하면서 페그인터페론과 리바비린 병합요법을 시행받

은 환자는 130명이었다. 130명 중 20명은 치료 12주 시점에서 EVR이 없었으며, 9명은 부작용으로 12주 전에 치료를 조기 종료하였다. EVR이 확인된 101명의 환자는 모두 24주까지 치료를 시행하였으며, 24주 시점에서 101명 환자 모두 HCV PCR검사에서 음성을 확인하였다. 101명의 환자 중 51명의 환자는 24주 단축치료를 선택 후 치료를 종료하였으며, 50명의 환자는 48주 표준치료를 선택하여 추

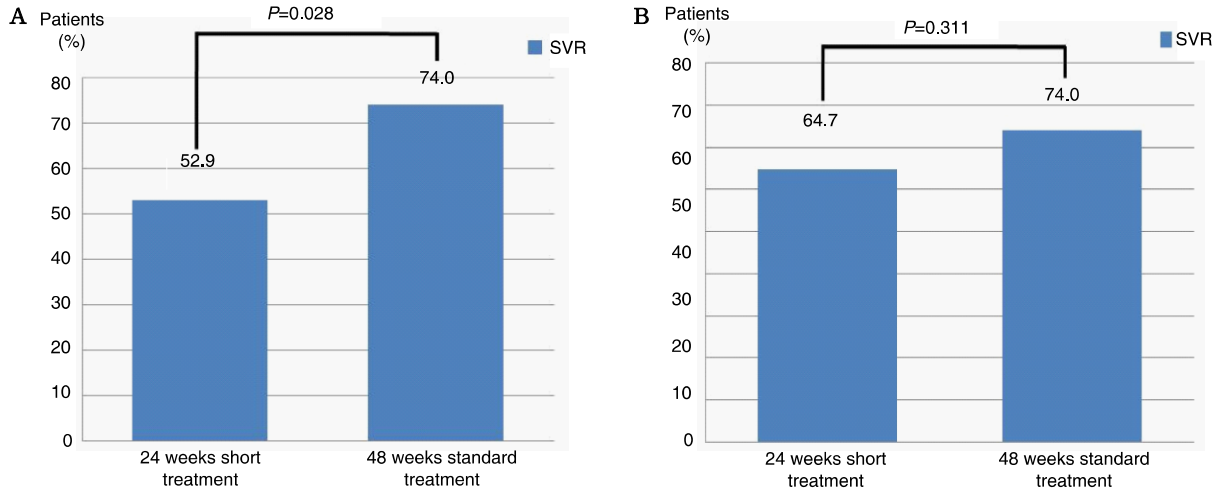


Figure 2. Comparison of the SVR between the 24-week, short-term treatment group and 48-week, standard-term treatment group. (A) The SVR rate was higher in the 48-week, standard-term treatment group than in the 24-week, short-term treatment group ($P=0.028$). (B) The overall SVR rate did not differ between the 24-week, short-term treatment group (including those who underwent 24-week split therapy) and the 48-week, standard-term treatment group.

가 24주 치료를 시행하여 총 48주간 병합요법을 시행하였다(그림 1). 24주 단축치료군과 48주 표준치료군의 기본 임상 특성은 치료 시작 전 HCV RNA 정량값이 48주 표준치료군이 24주 단축치료군과 비교하여 유의하게 높았으며, 이외 치료 전 조사된 임상 특성 및 혈액학적 검사실 결과에서는 두 군 간 차이는 없었다(표 1).

2. 바이러스 치료반응

치료 12주시점에 EVR이 확인된 환자는 전체 환자 중 77.7%(101/130)였다. EVR이 확인된 101명의 환자에서 24주 단축치료군의 SVR률은 52.9%(27/51)였으며, 48주 표준치료군의 SVR률은 74.0%(37/50)로 48주 표준치료군의 SVR률이 24주 단축치료군에 비해 유의하게 높았다($P=0.028$). 24주 단축치료군에서 재발한 24명의 환자 중 추가 24주 재치료를 동의한 환자는 14명이었으며 그 중 6명(42.9%)에서 치료 종료 후 24주시점에 SVR이 확인되었다. 추가 24주 치료 시행 후 확인된 SVR 환자를 포함하면 24주 단축치료 및 재발 후 추가 24주 재치료군의 SVR률은 64.7%(33/51)로 48주 표준치료군의 SVR률(74.0%)과 통계적인 차이가 없었다($P=0.311$, 그림 2).

3. 지속바이러스반응과 관련된 요인

48주 표준치료 및 24주 단축치료에서 SVR과 관련된 요인을 단변량 회귀분석을 이용하여 분석하였으며, 연령이 적고, 혈소판 수치가 높으면서 48주 치료기간을 완전히 종료한 환자에서 SVR이 높았다(표 2). 다중 회귀분석을 이용한 분석에서도 환자의 나이가 50세 미만이고, 혈소판 수치가 $150,000/\text{mm}^3$ 이상 및 48주 치료를 종료한 경우가 SVR에 영향을 주는 독립적인 인자로 분석되었다(표 3).

고 찰

만성 C형간염에 대한 표준치료로 인정받는 페그 인터페론과 리바비린의 병합요법은 기존 인터페론과 리바비린 병합요법보다 효과가 우수하다는 것이 서구의 여러 대규모 연구에서 증명되었다.^{8,9} 만성 C형간염 치료에 대한 최근의 임상연구는 모든 환자에서 똑같은 용량과 기간으로 치료하는 것에서 벗어나 환자 개별의 임상적 특성에 따라 가장 적합한 치료를 시행하고자 하는 데에 초점이 맞추어지고 있다. 그 동안 시행된 연구 결과를 보면 유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 48주 치료군의

Table 2. Factors associated with SVR in chronic hepatitis C patient treated with peginterferon and ribavirin

	SVR (n=64)	No SVR (n=37)	<i>P</i> *	Odds ratio	95% C.I.	<i>P</i> *
Age (years)	47.4±12.5	54.9±8.7	0.001			
<50	34 (53.1)	7 (18.9)	0.001	3.755	1.530~9.216	0.004
≥50	30 (46.9)	30 (81.1)				
Male, n (%)	32 (50.0)	21 (56.8)	0.512	0.762	0.337~1.720	0.513
BMI (kg/m ²)	22.5±3.0	23.5±3.2	0.106	0.895	0.782~1.025	0.109
HCV RNA (10 ⁴ IU/mL)	146.5±143.2	182.5±133.1	0.214	0.999	0.996~1.002	0.222
WBC (10 ³ /μL)	5.32±1.40	5.51±1.70	0.533	0.998	0.995~1.001	0.529
Hemoglobin (g/dL)	14.0±1.4	14.1±1.3	0.700	0.941	0.693~1.277	0.697
Platelet (10 ³ /μL)	181.3±47.2	150.1±45.7	0.002			
<150	15 (23.4)	18 (48.6)	0.009	0.323	0.136~0.768	0.011
≥150	49 (76.6)	19 (51.4)				
AST (IU/L)	66.0±43.3	71.5±47.3	0.554	0.997	0.988~1.006	0.551
ALT (IU/L)	90.5±65.4	94.6±74.9	0.776	0.999	0.993~1.005	0.774
Total bilirubin (mg/dL)	0.85±0.34	1.04±0.69	0.067	0.420	0.147~1.200	0.105
Albumin (g/dL)	4.36±0.35	4.35±0.36	0.946	1.041	0.326~3.329	0.946
Treatment duration						
24 weeks	27 (42.2)	24 (64.9)	0.028	0.395	0.171~0.913	0.030
48 weeks	37 (57.8)	13 (35.1)				

Data are expressed with mean±SD or number (%).

**P*-values were obtained by independent samples *t*-test or chi-square test.

† *P*-values were obtained by univariate logistic regression analysis.

SVR, sustained virologic response; BMI, body mass index; WBC, white blood cell; AST, aspartate amino-transferase; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval.

SVR률은 52~79%로 24주 치료군의 42~59%보다 우수한 치료 효과를 보여주었다.^{8,9} 아시아인을 대상으로 한 Yu 등의 연구에서도 48주 표준치료가 24주 단축치료에 비해 높은 SVR률을 보고하였다.¹² 이와 같이 일반적으로 유전자 1형 만성 C형 간염에서 페그인터페론과 리바비린의 병합요법은 48주 치료에서 24주 치료보다 우수한 결과를 보였다. 그러나 최근 연구 결과를 보면 조기바이러스반응(rapid virologic response, RVR)을 보이는 환자에서는 24주 치료 시행 시 48주 치료와 유사한 SVR률에 도달했음을 보고하고 있고,^{10,11} Yu 등의 연구에서는 치료 전 바이러스 양이 적은 경우, 간조직검사에서 섬유화 단계가 낮은 경우 역시 24주 치료로도 48주와 유사한 비율로 SVR에 도달했음을 보고하고 있다.¹²

본 연구는 한국인 만성 C형간염 유전자 1형 환

자들에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료기간을 단축하여 시도한 첫 연구이다. 본 연구에서 24주 또는 48주로 치료한 전체 SVR 비율은 53.8%(70/130)였다. 이는 서구 대규모 연구들에서 48주 치료를 시행한 환자들의 SVR률과 유사하다. EVR이 없거나 부작용 때문에 조기에 치료를 종료한 환자를 제외하고 24주 또는 48주 치료기간을 완료한 101명의 환자에서 SVR률은 69.4%(70/101)였다.

본 연구에서 각 치료기간에 따른 SVR률은 24주 단축치료군에서 52.9%, 48주 표준치료군에서 74.0%였다. 본 연구 결과는 24주 단축치료군과 48주 표준치료군을 배정할 때 24주째의 치료 시점에서 바이러스가 음성인 환자들을 대상으로 하였기 때문에 SVR이 실제보다 높은 비율로 나타나고 있음을 고려하더라도, 24주 치료군에서 48.9%, 48주

Table 3. Independent factors associated with SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon and ribavirin

	Odds ratio	95% C.I.	P-value
Age <50 (years)	4.176	1.548~11.261	0.005
Platelet ≥ 150 ($10^3/\mu\text{L}$)	3.008	1.160~7.798	0.023
Treatment duration 48 weeks	2.563	1.024~6.416	0.044

P-values were obtained by multivariate logistic regression analysis.

C.I., confidence interval.

치료군에서 80.0%의 SVR를 보였던 Yu 등의 연구와 유사한 결과라고 할 수 있다.¹²

치료기간을 단축할 때 가장 문제가 되는 점은 높은 재발률이다. 본 연구에서 24주 단축치료군의 재발률은 47.1%(24/51)로 매우 높았다. 따라서 본 연구에서는 재발한 환자의 치료를 위해 치료 종료 후 추적관찰기간 동안 바이러스검사 빈도를 높여 재발 즉시 추가 24주 치료를 하도록 하는 분할 24주 치료(split 24-week therapy)를 시도하였다. 재발한 환자 24명 중 14명(58.3%)이 분할 24주 치료에 동의를 하였으며 이 중 6명(42.9%)에서 SVR을 확인하였다. 따라서 분할 24주 치료 성적을 포함하는 경우 24주 단축치료군의 SVR은 64.7%(33/51)로 48주 표준치료군의 성적과 통계적인 차이는 없으나 48주 표준치료군의 SVR이 더 높은 경향을 보였다. 그러나 재발한 환자들 중 약 40%의 환자가 당뇨 조절, 암 치료, 혈소판감소증의 지속 등 의학적인 이유와 비용 부담, 부작용에 대한 부담 등의 이유로 추가치료를 시행하지 않은 점을 고려하면 실제 모든 환자에게 분할치료를 적용하였을 때 SVR은 더 높아질 수 있음을 예상할 수 있다. 본 연구 결과에서와 같이 24주 단축치료 후 재발하는 경우에 추가적인 24주 치료를 시행하는 분할 24주 치료의 전체적인 치료 성공률이 48주 표준치료성적과 유사하다면, 기존 연구에서 24주 단축치료의 치료 성적이 우수하였던 RVR이 있는 경우, 치료 전 바이러스 양이 적은 경우, 간섬유화 단계가 낮은 경우 등 선택된 환자에서 우선적으로 24주 단축치료를 시도하고 재발 시 24주 추가치료를 시행하는 치료전략을 고려해 볼 수 있겠다.

기존의 연구에서 유전자 1형 만성 C형간염 환자의 24주 치료에서 RVR이 지속바이러스반응을 예측하는 데 가장 중요한 인자로 알려져 있고, 그 외에 치료 전 HCV RNA 양, 간조직검사상 섬유화 정도 등이 중요한 인자들로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰ 본 연구에서는 나이가 50세 미만인 경우 및 혈소판 수치가 $150,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우가 SVR에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났다. 혈소판의 수치는 간조직의 섬유화 정도와 연관성이 있어 혈소판이 낮은 경우는 간조직의 섬유화가 진행되어 있을 것으로 추측해 볼 수 있겠다. 본 연구는 후향적 분석으로 분석 환자들 중 연구기간 초기에 RVR 여부를 확인한 환자 수가 적어 이에 대한 분석을 시행하지 못한 한계점이 있다.

본 연구는 단축치료의 개념이 나오기 전부터 시행되었기 때문에, 연구 초기에는 비용, 부작용 등의 이유로 48주 치료를 끝까지 받을 수 없었던 환자들이 단축치료군에 포함되었으며, 개념이 도입된 이후에는 단축치료의 치료 성적과 재발률 등에 대하여 환자들에게 충분히 설명한 후 환자들이 치료기간을 선택하게 하였다. 이 과정에서 일정한 기준에 따라 단축치료군이 결정된 것이 아니고 부작용이나 환자가 원하여 조기에 치료를 종료한 환자가 24주 치료군에 많이 포함되어 있어 치료기간에 따른 결과를 일반화하기에는 어려움이 있다. 또한 후향적 분석이어서 치료반응과 경과관찰, 부작용 평가에 일관된 기준이 적용되지 않았을 가능성이 크다는 한계점이 있다.

본 연구는 만성 C형간염의 표준치료로 인정받고 있는 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료

기간을 다양화하여 치료한 국내 첫 보고라는 점과 치료기간 단축 시 문제점인 높은 재발률을 해결하기 위해 분할 24주 치료를 처음 시도하였다는 점에서 큰 의의가 있다. 향후 한국인의 특성에 맞춘 만성 C형간염의 적절한 치료기간을 제시하기 위해서 보다 많은 환자들을 대상으로 하는 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

요 약

목적: 유전자 1형 만성 C형간염의 표준치료는 페그인터페론과 리바비린의 48주 병합요법이다. 치료에 따르는 부작용과 비용 때문에 가장 적절한 치료기간을 찾고자 하는 연구들이 시도되고 있다. 본 연구에서는 유전자 1형 만성 C형간염 환자에서 페그인터페론과 리바비린 병합요법으로 24주 또는 48주 동안 치료한 성적을 알아보고, 분할 24주 치료(24주 치료한 환자에서 재발한 환자를 대상으로 추가 24주 치료를 시행)의 효과에 대해 알아보고자 하였다. **대상과 방법:** 130명의 유전자 1형 만성 C형간염 환자를 대상으로 하였다. 치료 후 24주째에 HCV RNA 정성검사를 시행하여, HCV RNA가 음성으로 나온 환자들에서 24주 또는 48주의 치료기간을 결정하였다. 52명의 환자가 24주 치료를 선택하였으며, 50명의 환자가 48주 치료를 선택하였다. 24주 치료를 선택한 환자에서 치료 종료 후 재발이 확인된 환자는 추가 24주 치료를 받도록 하였다. 각 치료군에서 지속바이러스반응(sustained virologic response, SVR)률을 분석하였다. **결과:** 48주 치료군의 SVR률(74.0%)이 24주 치료군의 SVR률(52.9%)보다 높았다. SVR에 영향을 미치는 요인에 대한 다변량 분석에서 50세 미만, 혈소판 수치 15만 이하 및 48주 치료기간이 SVR에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났다. 24주 치료군 중 재발한 24명 중 14명이 분할 24주 치료를 마쳤으며, 6명에서 SVR이 추가로 확인되었다. **결론:** 본 연구의 결과는 유전자 1형 환자 중 선택된 환자들에서 24주 치료를 시도할 수 있고, 분할 24주 치료가 24주 치료를 시도할 수 있는 유용한 근거가 될

수 있음을 보여준다.

색인단어: 만성 C형간염, 유전자 1형, 페그인터페론, 리바비린

참고문헌

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
2. Suh DJ, Jeong SH. Current status of hepatitis C virus infection in Korea. *Intervirology* 2006;49:70-75.
3. 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;18:833-841.
4. Lee HS, Han CJ, Kim CY. Predominant etiologic association of hepatitis C virus with hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients in a hepatitis B-endemic area. *Cancer* 1993;72:2564-2567.
5. Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-1312.
6. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, 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.
7. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003;23(Suppl 1):23-28.
8. 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;358:958-965.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
10. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, 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.
11. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-960.
12. Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, et al. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. *Liver Int* 2006;26:73-81.