

The Combination Therapy with Peg-interferon Alfa and Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Korea as an Initial Treatment

Dong Hyun Park, Sang Uk Lee, Jin Seok Yu, Jun Seop Lee, Hye Jung Kwon

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Gospel Hospital, Busan, Korea

만성 C형 간염의 초치료를 위한 페그인터페론과 리바비린 병합요법

박동현 · 이상욱 · 유진석 · 이준섭 · 권혜정

고신대학교 복음병원 내과

Objectives: The combination therapy with peginterferon and ribavirin has been used to treat chronic hepatitis C for several years in Korea but there is a few report about the results of the treatment. We evaluated safety and efficacy of the combination therapy with Peg-interferon and ribavirin and analyzed factors that may affect treatment

Methods: Total 72 untreated chronic hepatitis C patients were administered pegylated interferon alfa-2a (180 μ g/week) or alfa-2b (1.5 μ g/kg/week) and ribavirin (800 mg/day in genotype 2, 1000-1200 mg/day in genotype 1). Duration of the treatment was 24 weeks in genotype 2 and 48 weeks in genotype 1. Response of the treatment was evaluated by rapid virologic response (RVR), early virologic response (EVR), end treatment virologic response (ETR), sustained virologic response (SVR) and adverse event.

Results: The RVR, EVR, ETR, SVR were 61.8%, 82.5%, 88.9% and 80.5% retrospectively. The SVR of genotype 1 was 63.4% and non-genotype 1 was 96.7%. Genotype (Odds ratio: 14.92) was an independent predictor of the SVR. Leukocytopenia, flu-like symptoms, itching, rash and anemia were common adverse events of the combination therapy and if then we reduced dose and there was one case of cessation.

Conclusions: The combination therapy with Peg-interferon and ribavirin shows efficacy to the Korean patients with chronic hepatitis C as an initial treatment. Genotypes 2 and 3 were more likely to have a sustained virologic response.

Key Words: Hepatitis C, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Ribavirin

C형 간염 바이러스는 단일 가닥 RNA (single stranded RNA virus)로 Flaviviridae 속에 속하며 전 세계 인구의 3%가 감염되어 있고 1억 7천만 명 정도가 보균자로 알려져 있다.^{1,2} 이들 C형 간염 바이러스 보균자들은 간경변증 및 간암의 고위험군으로 지속적인 관리가 필요하다. 급성 C형 간염은 대부분 임상증상이 경미하지만 이들 환자의 55~85%에서 만성 간염으로 진행이 된다.³ 만성 C형 간염으로 진행된 환자는 20-30년 경과하면 20-25%에서 간경

변증으로 진행되며,⁴ 또 이들이 간암으로 진행될 누적 위험도는 년 2.8-3.9%로 다른 원인에 의한 간경변증에 비해 높은 사망률을 보이고 있다.⁵⁻⁸ 1980년 후반에 Choo 등이 HCV genome의 구조를 발견한 이후 이들 바이러스의 치료에 관한 연구가 활발히 진행되었다.⁹ 1990년 초에 인터페론 알파를 만성 C형 간염의 표준치료에 도입하였는데 초기 인터페론 단독투여에 의한 반응률은 19% 내외였으나, 1990년 후반에 리바비린을 병용 투여하여 치료

반응률을 40%로 보고하였다.¹⁰⁻¹³ 하지만 주 3회 투여를 해야 하는 인터페론의 경우 혈액학적 이상과 독감양 증상으로 대표되는 부작용으로 인하여 치료 순응률이 낮고 지속반응률 또한 낮아서 치료의 문제점이 드러났다. 최근 10년간 페그 인터페론 알파와 리바비린의 병용치료가 만성 C형 간염의 표준 치료로 도입되면서 유전자 1형 (genotype 1)과 유전자 2, 3형(genotype 2, 3)에서 각각의 치료 반응은 63-67%, 79-91%로 보고하였다.^{14,15} 이들 치료에 대한 국내 치료성적이 부족한 실정이다. 이에 저자들은 단일기관에서 만성 C형 간염 환자를 대상으로 페그 인터페론 알파와 리바비린의 치료 성적 및 치료에 관여하는 인자를 분석하고 치료의 안정성을 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상의 선택

본 연구는 단일기관에서 시행된 후향적 코호트 연구이며, 대상 환자는 본원에서 2005년 1월부터 2009년 1월까지 만성 C형간염으로 진단된 후 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 하였다. 초치료제로 페그 인터페론 알파와 리바비린을 24주 이상 투여한 환자 중에서 투약 종료 이후 6개월 이상 경과관찰 가능하였던 환자를 대상으로 하였다. 총 81명의 환자들 중 HBV 3명, HIV 1명, HCC를 포함한 암종 2명, 알코올 남용의 병력이 있는 환자 1명, 그리고 바이러스 반응을 확인하지 못한 2명을 제외한 72

명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 만성 C형 간염의 진단은 6개월 이상 간기능 검사에서 이상(ALT > 40)을 보이고, 혈청 내 anti HCV 양성, HCV RNA 양성을 보이고, 간초음파검사상 만성 간염의 소견이 보이는 경우로 정의하였으며, 간조직검사를 시행한 경우에는 병리 소견상 만성 간염으로 확진된 경우로 하였다(Table 1).

2. 연구방법

모든 환자는 페그 인터페론 알파-2a (pegasys, Hoffman-La, Roche, 180 μ g/week) 혹은 페그 인터페론 알파-2b (PegIntron, Schering-Plough, 1.5 μ g/kg/week)를 초치료로 피하주사하였고, 추후 혈액학적 이상(빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등)이 발생 시 투약 용량을 조절하였으며, 리바비린을 HCV 1형 유전자형인 경우 체중에 따라 65 kg 미만에서 800 mg/day 65-75 kg에서 1,000 mg/day, 75 kg 이상에서 1,200 mg/day로 48주간 투약하였고, 2형 유전자형인 경우 800 mg/day를 24주간 투약하였다.² 페그인터페론 알파-2의 투약 기간은 1형 유전자형에서 기본적으로 48주간 투약하였으나 투약 12주 이내에 혈청 HCV-RNA가 2log₁₀ 이하로 감소하는 경우에 환자의 경과에 따라 투약 종료 시점을 앞당기기도 하였다. 2형 유전자형은 24주간 투약하였다. 투약 중에 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소 등의 부작용이 있는 경우나 심한 통증 등의 전신증상이 있을 때 페그 인터페론 알파와 리바비린의 투약 용량을 조절하였다.

Table 1. Baseline characteristics of study population

Number of patients	72	
Gender (male/female) (%)	36/36 (50%/50%)	
Age (years)	54.6 $\pm$ 8.2	(22-72)
Body weight	66.8 $\pm$ 12.0	(45-94)
Duration of treatment (month)	35 weeks	(24-48 weeks)
WBC (x 10 ³ /uL)	6.2	(2.7-10.5)
Hb (g/dl)	14	(10.4-16.8)
Platelet (x 10 ³ /uL)	189 k	(72 k-327 k)
AST (IU/L)	56	(33-648)
ALT (IU/L)	58.5	(7-636)
Albumin (g/dl)	4.2	(2.9-5)
Genotype I/II, III	40/32	
HCV RNA (x 10 ⁶ IU/ml)	9.17	(0.04-797.0)

치료 반응에 대해서 primary end point는 치료 종료 후 24주째 측정된 HCV RNA가 음성인 지속적 바이러스 반응(이하 SVR)을 기준으로 하였다. 이 외에 시기에 따른 치료 반응의 정의는 다음과 같다. 치료 종료 반응(end of treatment virological response, 이하 ETR)은 치료 종료 시점에서 혈청 HCV RNA가 검출되지 않을 때로 정의하였고, 급속한 바이러스 반응(rapid virological response, 이하 RVR)은 치료 시작 후 4주째 측정된 혈청 HCV-RNA가 기저치에 비해 $2 \log_{10}$ 이하로 감소하거나 음성인 경우로 하였고,¹⁶ 초기 바이러스 반응(early virological response 이하 EVR)을 투약 12주 이후의 혈청 HCV-RNA가 기저치에 비해 $2 \log_{10}$ 이하로 감소하거나 음성인 경우로 정의하였다. 치료 중 추적 검사는 치료 시작 후 4주, 12주, 치료 종료시점 치료반응, 치료 종료 후 24주, 48주에 각각 혈청 HCV RNA 정량검사를 시행하여 지속적 바이러스 반응여부를 판단하였다. 치료 중 발생하는 부작용은 치료 기간 중 매 4주 외래 방문하여 간기능 검사 및 혈액검사를 시행하였으며 이학적 검사와 문진을 통하여 활력징후와 신체 이상여부를 관찰하였다. 혈액학적 부작용은 빈혈은 혈색소가 10 g/dl 이하인 경우, 백혈구 수가 3000/ml 이하인 경우로, 혈소판 감소는 혈소판이 100,000/ml일 때로 정의하였다.

HCV 항체 검사는 3세대 EIA를 이용하여 검사하였고 HCV RNA 정성 검사는 Cobas Amplicor HCV 2.0을 사용하였으며 정량 검사는 실시간 중합효소 연쇄반응 방법을 이용한 Cobas Taqman HCV assay를 이용하여 측정하였다. HCV 유전자형은 직접 염기 서열 분석법을 사용하여 검사하였다.

치료의 효과 판단을 위해 intention-to-treat 분석을 사용하였다. 나이와 체중을 평균값으로 제시하였고 나머지 수치를 중앙값으로 표시하였다. 변수의 평균값 비교를 위해 Mann-Whitney test를 사용하였고 여러 인자와 치료 반응 사이의 연관성을 확인하기 위해서 Fisher's exact test를 사용하였다. P 값은 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 치료 전 임상조건

대상 환자들의 평균 연령은 53.0 ± 8.2 세(22-72세)였고, 남자 36명, 여자 36명이었으며 유전자 1b형이 40명, 유전자 2a/2c형이 31명, 유전자 3형이 1명이었다. 대상 환자들의 평균 혈청 HCV RNA level은 25.74 ± 94.81 IU/ml였고, 항바이러스제 투약 시점의 평균 alanine aminotransferase (이하 ALT)가 75.32 ± 63.10 IU/L로 확인되었다.

2. 바이러스 반응

치료 시작 4주 후 HCV RNA 정량 검사를 시행하였던 34명의 환자들 중 21례(61.8%)에서 RVR을 보였고, 13례(38.2%)는 RVR이 없었다. EVR을 확인한 결과 총 72명의 환자 중 검사 결과를 확인할 수 없는 9명을 제외한 나머지 63명 중 52명(82.5%)에서 EVR을 보였다. 치료 종료 시에 72명 중 64명(88.9%)의 환자에서 ETR을 보였다(Table 2).

Table 2. The SVR according to RVR, EVR, ETR

	Patients without SVR (n = 14)	Patients with SVR (n = 58)	P-value
RVR (n = 34)			0.037
-	4	3	
+	4	23	
EVR (n = 63)			0.0066
-	6	5	
+	7	45	
ETR (n = 72)			0.065
-	4	5	
+	10	53	

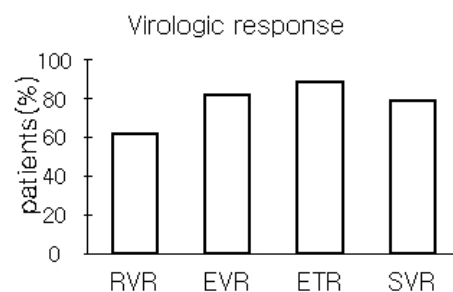


Fig. 1. Virologic response of pegylated interferon and ribavirin. RVR 61.8%, EVR 82.5%, ETR 88.9%, SVR 80.5%.

치료 종료 후 추적기간 중 6명에서 HCV RNA이 재검출되어 58명(80.5%)의 환자에서만 치료 종료 후 24주째 SVR을 보였다. 14명의 SVR을 획득하지 못한 환자들 중 3명(21.4%)의 환자는 치료 시작 이후로 전혀 반응이 없었고, 11명(78.6%)은 재발하였다(Fig. 1). 치료 종료 후 48주가 경과되었을 때 시행한 serum HCV-RNA 검사에서 HCV RNA가 검출되지 않은 경우가 52례(79.1%)였고 10례(13.8%)에서 다시 HCV-RNA가 검출되기 시작하였으며 10명(16.1%)의 환자는 검사를 시행하지 않았다.

3. 성별에 따른 바이러스 반응의 비교

남자 36명 중 30명(83.3%)에서 SVR을 획득하였고, 2명(5.6%)에서 치료 반응이 없었으며 4명(11.1%)에서 재발하였다. 여자 36명 중 28명(77.8%)에서 SVR을 획득하였고 1명(2.8%)이 치료반응이 없었으며 7명(19.4%)이 재발하였다($P=0.55$).

4. 유전자형에 따른 바이러스 반응의 비교

유전자 1형 환자들은 모두 40명(55.4%)이었고 이 중 27명(67.5%)의 환자에서 SVR을 획득하였고, 11명(26.8%)이 반응이 있었으나 재발하였고, 3명(7.3%)이 무반응군이었다. 유전자 2, 3형 환자는 32명(44.5%)이었고 이중 1명(3.3%)이 반응이 있었으나 재발하였고, 나머지는 모두 SVR을 획득하였다(96.7%) ($P=0.002$).

5. 연령에 따른 바이러스 반응의 비교

연령대별로 분류에 따라 50세 미만의 환자가 18명, 50세 이상 60세 미만의 환자가 36명 있었고 60세 이상의 환자는 18명이었다. 50세 미만의 환자 중에 16명(88.9%)이 SVR을 획득하였고 50세 이상 60세 미만의 환자들 중 28명(77.8%)이 SVR을 획득하였으며 60세 이상의 환자들 중 14명(77.7%)이 SVR을 획득하였다($P=0.21$).

6. 조직학적 소견에 따른 바이러스 반응의 비교

간 조직검사를 49명에 대해 실시하였고 Fibrosis scoring system of Knodell (0, no fibrosis, 1, fibrous

portal expansion; 3, bridging fibrosis; 4, cirrhosis)을 기준으로 분류하였다. 점수 0에 해당하는 환자 5명, 1에 해당하는 환자 28명 3에 해당하는 환자 8명 4에 해당하는 환자 5명이었다. 이들 중 0에 해당하는 환자들 중 4명에서 SVR이 있었고(75%), 1에 해당하는 환자들 중 22명이 SVR이 있었으며(78.6%), 3에 해당하는 환자들 중 5명(62.5%), 4에 해당하는 환자들 중 4명에서 SVR이 있었다(80%) ($P=0.23$).

7. 체중에 따른 바이러스 반응의 비교

체중을 기준으로 75 kg 미만인 환자는 총 54명이었고, 75 kg 이상인 환자는 20명이었다. 체중 75 kg 미만인 환자들 중 43명(79.6%)이 SVR을 획득하였고 체중 75 kg 이상인 환자들 중 15명(75%)이 SVR을 획득하였다($P=0.65$).

8. 부작용

치료 도중 발생한 부작용은 확인된 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등의 혈액학적 부작용과 전신적 근육통, 발열, 전신 쇠약감, 식욕부진 등을 포함한 독감양 증상과 탈모, 가려움증, 발진, 구역감, 우울증 등의 증상이 있었다. 72명의 환자들 중 17명(22.9%)에서 독감양 증상이 발생하였고, 가려움증이 15명(20.2%)에서, 발진이 12명(17.5%)에서, 5명(6.7%)에서 탈모, 5명(6.7%)에서 구역감이 발생하였고, 2명(2.7%)에서 백혈구 감소증이 발생하였다. 9명(12.1%)의 환자에서 혈소판 감소증이 관찰되었다(Table 5). 이들 중 치료를 중단한 환자는 1명이었고 페그 인터페론을 감량한 환자는 18명(25.6%), 리바비린을 감량한 환자는 27명(36.4%), 두 약제 모두 감량한 환자는 10명(13.5%)이었다. 약제를 감량한 환자들 중 페그 인터페론을 감량한 환자군 중 14명(77.8%)이 SVR을 획득하였고, 리바비린을 감량한 환자들 중 23명(85.2%)이 SVR을 획득하였다.

9. 치료 효과에 영향을 주는 인자

페그 인터페론 알파와 리바비린의 병용치료 반응률에

Table 3. Odds ratio of several factors

	odds ratio	95% confidence interval	P-value
Age (above 50 vs below 50)	0.43	0.08-2.17	0.21
Gender (male vs female)	0.70	0.21-2.27	0.55
Genotype (genotype 2, 3 vs genotype 1)	14.92	1.83-121.68	0.002
Body weight (below 75 kg vs above 75 kg)	1.3	0.31-5.21	0.65

Table 4. Factors influencing on SVR from univariate analysis

	Patients without SVR (n=14)	Patients with SVR (n=58)	P-value
Body weight (kg)	65.5±12.8	67.15±11.8	0.65
Age	57.2±8.0	54.0±8.6	0.21
Gender male (%)	42.9	51.7	0.55
ALT	85.6±60.1	72.8±64.0	0.49
HCV RNA	15.0±17.0	28.3±105.3	0.64
Hemoglobin	13.5±1.0	13.7±1.4	0.65
White blood cell	5,777.4±1,618.9	6,013.8±1,675.4	0.63
Albumin	4.12±0.1	4.2±0.1	0.52
r-GTP	97.1±69.0	62.9±53.7	0.047
Genotype			0.002
1	13	27	
2/3	1	31	
Biopsy (Knodell score)			0.77
0	2	4	
1	6	22	
2	3	5	
4	1	4	

Table 5. Adverse events of therapy

Adverse events	N (%)
Leukocytopenia	26 (36.1%)
Flu-like symptoms	17 (23.6%)
Itching	15 (20.8%)
Rash	12 (16.7%)
Anemia	11 (15.2%)
Thrombocytopenia	9 (12.5%)
Alopecia	5 (6.9%)
Nausea	5 (6.9%)
Depression	2 (2.8%)

영향을 줄 수 있는 인자를 알아보기 위해 단변량 분석을 시행하였으며 50세를 기준으로 이상인 환자와 미만인 환자의 오즈비(odds ratio) 0.43이었고(95% confidence interval: 0.08-2.17), 성별을 기준으로 나누어 보았을 때 남자와 여자의 오즈비(odds ratio)는 0.70이었다(95% confidence interval: 0.21-2.27). 75 kg 이하인 환자와 이상인 환자의 오즈비(odds ratio)는 1.3으로 확인되었고(95% confidence interval: 0.31-5.21), 유전자 비 1형과

유전자 1형의 odds ratio는 14.92였다(95% confidence interval: 1.83-121.68) (Table 3, 4).

고 찰

이전의 치료 약제를 통한 국내 C형 간염의 치료 성적은 인터페론 알파 단독요법을 통한 치료 반응률은 19%¹⁰였고 이후로 등장한 인터페론과 리바비린의 병합요법을 사용하여 얻은 SVR은 40%로 보고하였다.¹¹⁻¹³ 이번 연구에서 만성 C형 간염 환자의 치료로 페그 인터페론과 리바비린의 병합요법을 사용하였고, 80.5%의 SVR을 얻어 이전에 사용하였던 인터페론과 리바비린의 병합요법과 비교하였을 때 더 높은 치료 반응률을 얻을 수 있었으며 이러한 결과는 국내에서 Sinn 등이 보고한 76.1%와 비슷한 결과이고 Fried 등이 보고한 56%보다 높은 수치이다.^{19,20} 이러한 결과는 본 연구에서 선택된 환자의 수가 외국에서 시행된 광범위 무작위 임상연구에 비하여 상대적으로 적었던

것에 기인하였을 수도 있고 인종 간의 차이도 고려해보아야 하겠다. Fried 등의 연구에 의하면 만성 C형 간염의 치료 반응의 예측인자로 연령을 고려하였는데 50세 이하 환자들의 SVR 획득률이 높았으며 반응률의 오즈비(Odds ratio)를 2.6으로 보고하였고 본 연구에서도 50세 미만의 환자들의 반응률이 높았으며 오즈비(Odds ratio)는 2.32였다.²⁰ 하지만 60세 이상의 고령의 환자들에서 치료 반응률이 감소하지는 않아 고령 환자에서도 적극적인 치료가 가능할 것으로 생각되었다. 치료 반응 예측인자로 논의되어지는 다른 인자들로 C형 간염의 유전자형과 체중, 간의 섬유화 정도가 있는데 본 연구에서는 유전자 1형군과 유전자 2, 3형군으로 나누어 반응률을 비교해 보았고, 유전자 1형군, 2, 3형군에서 각각 67.5%, 96.7%의 반응률을 보였다($P=0.002$)²⁰. 이러한 결과는 Fried 등이 보고한 46%, 76%와 큰 차이가 있지만 국내에서 Lee 등이 보고한 55%, 80%나 Sinn 등이 보고한 65%, 85%와는 격차가 적었다. 유전자형으로 나누어 도출한 오즈비(Odds ratio)는 14.92로 유전자 비 1형군에서 반응률이 좋았다. Fried 등은 체중 75 kg을 기준으로 체중 75 kg 이상의 환자들에서 반응률이 좋지 않았고, 오즈비(Odds ratio)를 1.91로 보고하였으나 본 연구에서는 1.3으로 확인되었다.²⁰ 간의 섬유화 정도 또한 치료 성적이 관여할 수 있는 인자로 알려져 왔지만 본 연구에서는 간 섬유화가 진행된 환자군에서의 SVR이 80%로 확인되었고,²²⁻²⁴ 이는 Jung 등의 보고와 차이가 있으나 이번 연구에서 간의 섬유화가 진행된 환자의 수가 제한적이었던 점 때문에 유의한 결과는 아닌 것으로 보인다.²⁵

치료 중 부작용으로는 백혈구 감소증이 가장 흔하였고 (35.1%) 독감양 증상(22.9%)이 그 뒤를 이었다. 이러한 결과는 Lee 등이 보고하였던 호중구감소증(25.3%), 빈혈(21.3%), 독감양 증상(21.3%)이나 Sinn 등이 보고하였던 호중구감소증(27%), 위약감(22%)과 비교하였을 때 백혈구 감소증이 더 빈번히 발생하였으나 이는 본 연구에서는 호중구 대신 백혈구의 수를 확인하였고 정의가 달랐던 (위 연구에서는 호중구 $750/\mu\text{L}$ 미만을 호중구 감소증으로 정의함) 점에서 위와 같은 결과가 도출되었음을 생각해

볼 수 있겠다.^{19,21,26} 이러한 혈액학적 이상들은 약제 용량 조절을 통하여 대부분(97%) 교정되었고 다른 치명적인 부작용은 발생하지 않았다. 기존의 국내 연구들에서는 여러 약제 부작용에 의한 치료 조기 중단율이 10-15%까지 보고되었지만 최근 부작용 조절 전략에 개선이 이루어져 적극적인 수액 공급과 병합요법 투약 전 아세트아미노펜 복용, 비업무 시간에 주사하기 등의 방법 및 약제 감량을 통해 순수 부작용으로 치료가 중단된 환자는 1.4%였다. 약제 감량을 시행한 환자는 페그 인터페론, 리바비린 이 각각 25.6%, 36.4%였는데 이는 기존의 다른 연구들과 큰 차이가 없었고, SVR의 획득률 또한 77.8%, 85.2%로 약제 감량을 하지 않은 군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

본 연구는 국외의 대규모 연구와 비교하였을 때 SVR의 획득률이 높게 확인되었고 여기에는 대상 환자의 수가 적었다는 문제점이 있어 연구 결과에 대해 확신하기 어려운 점이 있었다. 하지만 치료 반응률에 있어서 국내의 다른 논문들과 국외의 논문을 비교하였을 때 국내 논문들의 반응률이 높았던 점은 재고할 만한 가치가 있을 것으로 보이고, 특히 본 연구에서는 비록 대조군 설정을 통한 비교가 없어서 통계적 근거는 마련되지 않지만 약제 부작용이 발생하더라도 적극적으로 조절하고 투약을 지속하여 약제 투약 중단율을 낮추었던 점이 기존의 연구에 비해 비1형 C형 간염 환자 SVR의 획득률을 조금 더 높였을 가능성도 고려해 보아야 하겠다. 이 점에 대해서 대조군 설정을 포함한 만성 C형 간염의 페그 인터페론과 리바비린 사용효과에 관한 대규모 다기관 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

이상의 결과로 국내 만성 C형 간염 환자의 초치료로 페그 인터페론과 리바비린의 병합 요법이 효과적이고 치료 예측인자로 만성 C형 간염의 유전자형이 작용함을 알 수 있었다. 만성 C형 간염환자는 타 원인에 의한 간염에 비해 간경변, 간암 진행할 확률이 높음을 고려해 볼 때 이러한 항바이러스 치료를 보다 적극적으로 고려하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6: 35-47.
2. Lim YS. Current status of liver disease in Korea: hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2009;15:S25-8.
3. Chung RT. Acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:S14-7.
4. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-46.
5. Ishikawa T, Higuchi K, Kubota T, Seki K, Honma T, Yoshida T, et al. Combination PEG-IFN a-2b/Ribavirin therapy following treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma is capable of improving hepatic functional reserve and survival. *Hepatogastroenterology* 2012;59:529-32.
6. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39: 1147-71.
8. EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
9. Lee HS, Lee JH, Choi MS, Kim CY. Comparison of the incidence of hepatocellular carcinoma in HBV-and HCV-associated liver cirrhosis; A prospective study. *Korean J Hepatol* 1996;2:21-8.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-62.
11. Lee HJ, Suh JI, Park CW. Efficacy of treatment with interferon alpha in hepatitis C. *Korean J Hepatol* 1996;2:166-75.
12. 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;37:203-9.
13. Suh DJ, Park NH, Chung YH, Lee YS. Efficacy of combination of Interferon α 2a, Ribavirin and UDCA in the treatment of chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 1998;4:109-19.
14. Choi WH, Paik SW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC. Treatment of hepatitis C naive Patients according to EASL Recommendations in Korea. *Korean J Hepatol* 2003;9:S53.
15. Manns MP, McHutchinson 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.
16. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8:1-125.
17. Itakura J, Asahina Y, Tamaki N, Hirayama I, Yasui Y, Tanaka T, et al. Changes in hepatitis C viral load during first 14 days can predict the undetectable time point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy. *Hepatol Res* 2011;41: 217-24.
18. Mach TH, Cieřla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, et al. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121:434-9.
19. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
20. Sinn DH, Shin SR, Kil JS, Kim J, Gwak GY, Choi MS, et al. Efficacy of peg-interferon-a-2a plus ribavirin for patients aged 60 years and older with chronic hepatitis C in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:469-76.
21. 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.
22. 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.
23. Sinn DH, Paik SW, Kang P, Kil JS, Park SU, Lee SY, et al. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1363-9.
24. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:336-45.
25. Jung YS, Park HB, Oak CH, Jang YK, Yun BC, Ahn SY, et al. The usefulness of histopathological severity index in

- predicting the response to Alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:496-502.
26. Chew KW, Allen SA, Taylor LE, Rich JD, Feller E. Treatment outcomes with Pegylated interferon and Ribavirin for male prisoners with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2009;43: 686-91.
27. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, 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;47:1816-23.