



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

간이식환자를 대상으로 한
Pegylated interferon과 Ribavirin
병합요법의 안전성 및
치료 효과 평가

Safety and Efficacy of
Pegylated interferon and Ribavirin
in Liver Transplant Patients

2015년 8월

서울대학교 대학원
약학과 예방·임상약학 전공
문 미 라

간이식환자를 대상으로 한
Pegylated interferon과 Ribavirin 병합요법의
안전성 및 치료효과 평가
Safety and Efficacy of Pegylated interferon and Ribavirin
in Liver Transplant Patients

지도교수 신완균
이 논문을 약학석사학위논문으로 제출함

2015년 5월

서울대학교 대학원
약학과 예방·임상약학 전공
문 미 라

문미라의 석사학위논문을 인준함
2015년 6월

위 원 장	_____ 오 정 미 (인)
부 위 원 장	_____ 김 은 경 (인)
위 원	_____ 신 완 균 (인)

국 문 초 록

연구 배경 및 목적: C형간염 간질환으로 간이식을 받은 후, C형 간염 바이러스 (HCV)의 재감염은 흔히 발생하며, 적절한 약물 치료를 하지 않을 경우 이식간의 손실 및 간이식 환자의 생존을 저하와 연관이 있다. 2014년 현재까지 국내 HCV의 표준 치료는 pegylated interferon (peginterferon)과 ribavirin의 병합 요법이 추천된다. 그러나 이들 약물은 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증을 비롯한 혈액학적 독성 뿐 만 아니라 전신피로, 우울증 등의 약물 부작용으로 인해 치료에 대한 내약성이 낮다. HCV의 치료에 영향을 주는 인자로는 HCV의 유전자형, virological response 이외에도 여러 환자관련 특성 및 약물의 순응도에 따른 차이를 보이고 있어 치료 대상 집단의 특성을 파악하는 것이 중요하겠으나, 국내 간이식 환자를 대상으로 한 연구는 드물다. 이에 따라, 간이식 후 재감염된 HCV를 치료받은 국내 환자의 약물 치료 현황을 토대로, 약물 이상반응 발현과 치료 효과 및 이에 대한 요인을 분석하여 간이식 환자의 안전하고 효과적인 약물 치료의 방향을 제시하고자 한다.

연구 방법: 서울대학교병원의 전자의무기록 수집을 통한 후향적 연구이다. 자료는 peginterferon 및 ribavirin의 투약 기록, 환자의 기본 인적사항, 생화학적 검사 항목, HCV와 관련한 혈청학적 항목 등을 수집하였다. 안전성 평가는 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증 등의 이상반응 발현 여부 및 발생 시점에 대해 분석하였고, 치료 반응과 관련하여 sustained virological response(SVR)과 이에 영향을 주는 요인에 대한 분석 또한 시행하였다. 약물 치료와 관련된 정의는 대한간학회의 C형간염 진료 가이드라인에 근거하였다.

연구 결과: 대부분의 간이식 환자들은 (62.5%) 표준 치료기간보다 치료를 오래 지속하였으나, 약물의 용량은 표준 치료용량보다 적었다. 치료 기간 중 약용량을 감량한 비율은 최대 78.9%였다. 약물 이상반응 발현 비율은

빈혈 68%, 호중구감소증 38.6%, 혈소판감소증 24.5%였다. 부작용 증상 치료를 위해 erythropoietin은 45.6%, figrastim은 38.4%, 수혈은 30%의 환자에서 시행되었다. 면역억제제로 tacrolimus와 mycophenolate의 처방 여부는 이상반응 발생에 유의한 영향을 미치지 않았다. 치료 목표인 SVR에 도달한 환자는 59.6%이며 SVR에 영향을 미치는 환자 요인으로는 기저 HCV RNA titer가 확인되었다. 약물 관련 요인으로는 전체 투약된 ribavirin의 용량, 치료 12주까지의 누적 peginterferon 및 ribavirin이 영향을 미쳤다. 약물 부작용 발생 여부는 SVR에 유의한 영향을 미치지 못하였다.

결론: 간이식 환자의 HCV 치료 시, peginterferon과 ribavirin의 투여 용량은 SVR에 유의한 영향을 미치는 인자임을 확인하였으나, 빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 비롯한 혈액학적 부작용은 대부분의 환자에서 관찰되어 용량 조절이 불가피하였다. 국내 간이식 환자의 HCV 치료 반응은 알려진 기존의 반응보다 높은 결과를 나타냈다.

주요어: C형간염바이러스, 간이식, 페그인터페론, 리바비린, 약물이상반응, Sustained virological response

학번: 2013-21587

목 차

I. 서론	1
II. 연구 방법	4
2.1. 연구 대상	4
2.1.1 대상 환자	4
2.1.2 대상 약물	4
2.2. 연구 자료	5
2.3. 연구 주요 정의 및 지표	7
2.4. 통계 분석	8
III. 연구 결과	10
3.1. 대상 환자의 특성	10
3.1.1 인구정보학적 특성	10
3.1.2 약물치료의 특성	12
3.2. 안전성에 대한 평가	17
3.2.1 이상반응 발현 빈도	17
3.2.2 이상반응 발현에 영향을 미치는 요인	18
3.3. 치료 효과에 대한 평가	22
3.3.1 SVR 도달 빈도	22
3.3.2 SVR 도달에 영향을 미치는 요인	22
IV. 고찰	26
V. 결론	31
참고문헌	32

표 목 차

표 1. 연구 자료 구성	6
표 2. HCV 유전자형에 따른 약물 표준 치료기간 및 용량	8
표 3. 치료 반응의 정의	8
표 4. 이상반응 발현에 대한 지표	9
표 5. 대상 환자의 인구정보학적 특성	11
표 6. 유전자형에 따른 약물 치료 현황	13
표 7. 치료 중단 시점 및 사유	16
표 8. 빈혈 발현에 영향을 미치는 요인	19
표 9. 호중구감소증 및 혈소판감소증 발현에 영향을 미치는 요인	20
표 10. SVR에 영향을 미치는 환자 요인	24
표 11. SVR에 영향을 미치는 약물 요인	25

그림 목 차

그림 1. 유전자형 1, 4형의 치료 기간에 따른 Pegasys® 용량 변화	14
그림 2. 유전자형 1, 4형의 치료 기간에 따른 리바비린 용량 변화	14
그림 3. 유전자형 2, 3, 6형의 치료 기간에 따른 Pegasys® 용량 변화 ..	15
그림 4. 유전자형 2, 3, 6형의 치료 기간에 따른 리바비린 용량 변화 양상	15
그림 5. 치료 기간에 따른 ANC 값의 변화	20
그림 6. 치료 기간에 따른 Hb 값의 변화	20
그림 7. 치료 기간에 따른 PLT 값의 변화	20

I. 서론

C형 간염 바이러스 (Hepatitis C Virus, HCV) 관련 간질환은 미국, 유럽 등 서양에서 간이식의 주요 적응증에 해당되는 질환으로, 최근 국내에서는 전체 간이식 환자 중 약 5 - 10% 수준의 낮은 비율을 차지하고 있으나 점차 증가하는 경향을 보이고 있다 [1, 2]. C형 간염 간질환으로 간이식을 받은 환자들의 HCV 재감염은 흔히 발생하며 [3, 4, 5], 이들 중 약 25 - 30%는 이식간을 손실하는 것으로 알려져 있다 [6]. 또한, C형 간염 간질환으로 간이식을 받은 환자들은 다른 질환을 적응증으로 한 환자들보다 생존율이 낮으며 [7], 재감염 된 HCV를 치료한 집단이 치료하지 않은 집단에 비해 생존율이 향상된다는 보고가 있다 [8, 9].

2014년 현재 국내에서 HCV에 대한 표준 치료 약물은 Pegylated interferon(peginterferon, 페그인터페론)과 ribavirin(리바비린)의 병합 요법으로 제시되고 있다. 국내 환자를 대상으로 한 병합 요법의 치료 성적은 HCV 유전자형에 따라 차이가 다소 있으나, 유전자형 1형의 Sustained Virological Response(SVR) 비율은 53.6 - 69.5% 수준이다 [10, 11]. 이는 미국이나 유럽에서 보고된 SVR 비율인 40 - 50%에 비해 상대적으로 높은 성적이다. 간이식 후 재감염 된 HCV에 대한 치료 또한 페그인터페론과 리바비린의 병합 요법이 표준 치료로 제시되고 있으나, 미국이나 유럽에서 진행된 선행 연구에 따르면 SVR 비율은 30 - 40% [12, 13, 14] 수준으로 상대적으로 낮다.

HCV 치료 성공과 연관된 중요한 인자로는 HCV의 유전자형, 조직학적 섬유화 정도, 숙주의 IL28B 유전적 다형성이 알려져 있다. 이 외에 연령, 성별, 체중, 치료 전 HCV RNA titer, 치료 중의 virological response, 당뇨의 유무 등도 영향을 미치는 인자로 알려져 있다 [15]. 또한, 치료 약제에 대한 순응도가 80% 이상일 경우 SVR 도달이 증가하는 것으로 알려져 있어 [10, 16, 17] 환자의 약물 순응도를 유지하는 것도 치료에 긍정적

인 영향을 미치는 인자이다.

그러나 페그인터페론과 리바비린은 혈액학적 독성을 비롯한 약물 부작용으로 인해 치료에 대한 내약성이 낮은 대표적인 약물이다. 혈액학적 독성 발현은 약물의 작용 기전과 연관이 있는데, 페그인터페론과 수용체에 결합하여 Janus-activated kinase 1 (Jak1), tyrosine kinase 2 (Tyk2) 등의 신호전달을 개시하고 여러 항바이러스 효과를 내는 물질을 합성하게 되는데 [18], 페그인터페론이 조혈모세포의 Tyk2에도 작용하여 이로 인한 호중구감소증, 혈소판감소증 등과 같은 골수억제작용을 보이게 된다 [19]. 리바비린은 구아노신 유도체로, 세포 내로 유입된 리바비린은 일인산리바비린, 이인산리바비린, 삼인산리바비린 등으로 치환되어 RNA 및 DNA 바이러스에 대한 항바이러스 효과를 나타낸다 [20]. 간세포 이외에도 적혈구로 흡수된 리바비린 역시 리바비린 인산화물로 치환되나, 적혈구의 인산분해효소의 결핍으로 인해 고인산화 물질이 축적된다. 이로 인해 상대적으로 삼인산아데노신의 결핍이 발생하여 세포 독성 및 용혈을 유도하고 용혈빈혈과 같은 혈액학적 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다 [19, 21]. 이러한 리바비린의 약물 부작용은 용량 의존적으로 나타나며 [22, 23], 약물 투여 용량 감량의 주요 인자로 작용한다. 혈액학적 독성 뿐 만 아니라, 피로감, 근육통, 우울증 및 불면과 같은 심리적인 이상반응 또한 유발하는 것으로 알려져 있어 약물 치료에 대한 내약성이 낮은 것으로 알려져 있다 [4, 18, 24, 25].

이러한 점들을 종합하여 본다면, HCV 치료 전략을 세울 시 치료를 받는 집단의 성격을 잘 파악하고 그에 따른 접근 방법을 계획하는 것이 필요하다. HCV의 치료 반응 예측 인자 중 한 가지인 HCV의 유전자형은 지리학적 분포에 따라 차이를 보이고 있고 [26], 무엇보다 치료 반응에 긍정적인 영향을 보이는 IL28B 유전적 다형성을 지니는 국내 환자의 빈도가 타 국가에 비해 유의하게 높다는 점 [27, 28], 선행 연구에서 밝혀진 국내 환자를 대상으로 한 SVR이 다소 높다는 점 [10, 11] 등을 감안하였을 때, 국제적으로 추천되는 페그인터페론과 리바비린의 치료 용량을 국

내 환자에게도 동일하게 적용 시 약물 이상반응 발현 경향에 차이가 있는지에 대한 분석 및 평가가 필요하다. 이 외에도 다양한 인자들이 치료 반응에 영향을 주는 것으로 알려져 있기 때문에 국내 간이식환자를 대상으로 한 연구결과가 필요하겠으나, 집단의 특수성으로 인하여 이에 대한 연구가 부족한 실정이다. 따라서 국내 간이식 환자에 대한 HCV 치료 연구를 통해 어떠한 요인들이 치료 반응에 영향을 주는지 평가해 볼 필요가 있으며, 특히 약물 치료의 제한점으로 알려진 이상반응의 발현과 약물 치료와의 상관관계를 밝힐 수 있다면 간이식 환자들로 하여금 안전하고 효과적인 약물치료를 받는 데 도움이 될 것이다.

이에 따라, 본 연구에서는 C형 간염 간질환으로 간이식을 받은 후 재감염 된 HCV의 국내 표준 치료 방법인 페그인터페론과 리바비린의 병합요법으로 치료 받은 국내 환자의 치료 현황을 기초로, 안전성과 관련된 약물 이상반응 발현 빈도 및 이와 관련된 요인, HCV 치료의 목표인 SVR 도달률과 이와 관련된 요인 분석을 통해 간이식 환자의 안전하고 효과적인 약물 치료의 올바른 방향을 제시하고자 한다.

II. 연구 방법

2.1 연구 대상

2.1.1 대상 환자

2005년 1월 1일부터 2013년 12월 31까지 서울대학교병원에서 HCV에 대한 약물 치료를 받은 환자들 중, C형 간염 간질환으로 간이식을 받은 후 HCV의 재감염이 확인되어 약물 치료를 받은 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 한다. 대상 기간 중 1회 이상의 약물 치료를 받은 환자는 연구에 모두 포함되었으며, 2주 이상 처방이 없는 경우 의무기록을 확인하여 휴약과 치료 중단을 구분하였다. 이식 장기의 종류에 따른 면역억제요법의 차이를 배제하기 위해 간 이외의 다른 장기를 동시에 이식 받은 환자는 제외하였다.

2.1.2 대상 약물

서울대학교병원에서 처방 가능한 HCV 치료 약물로는 페그인터페론 2종 (alpha-2a; Pegasys[®], Hoffmann-La Roche Ltd., Basel 또는 alpha-2b; PegIntron[®], Shering Plough Corp., Kenilworth, NJ, USA)과 리바비린이 있으며, 페그인터페론 2종 중 1가지와 리바비린을 병합하여 치료받은 경우 본 연구에 포함되었다. 페그인터페론과 리바비린은 혈액학적 독성 발현에 따라 용량을 조절하며 투약하였고, 투약 유지기간은 환자의 반응 및 HCV 유전자형에 따라 상이하였다. 표준 투약 용량 및 유지기간은 2.3 연구의 주요 정의 및 지표에 설명하였다.

2.2 연구 자료

환자의 전자의무기록(EMR, Electronic medical records)을 통하여 대상 환자의 HCV 유전자형에 따른 페그인터페론과 리바비린 병합요법의 치료 현황, 이상반응 발현 빈도 및 이상반응 발현에 영향을 미치는 요인, 치료 반응 및 치료 반응에 영향을 미치는 요인에 대한 정보를 후향적으로 수집하여 분석하였다.

환자군의 정보는 인구정보학적 특성과 약물치료 특성으로 나누어 살펴 보았다. 인구정보학적 특성은 성별, 치료시작 시점의 연령, 신체질량지수, 당뇨의 유무, Cytomegalovirus (CMV) 감염 여부, 간이식 후 HCV 관찰 기간, 면역억제제의 종류 등을 기초로, 생화학적 검사 항목¹⁾인 AST, ALT, ALP, SCr, WBC, ANC, platelet, hemoglobin 및 serum glucose 등과 HCV와 관련한 혈청학적 검사 항목인 HCV 유전자형, HCV RNA titer 등을 포함하였다. 약물치료와 관련된 정보는 HCV 유전자형에 따른 페그인터페론 및 리바비린의 처방 기간, 처방 용량 및 용법, 용량 및 용법의 변경 시점 및 변경 횟수에 대해 조사하였다. 치료 기간 중 약물 처방이 2주 이상 중단된 경우 처방중단 여부에 대한 기록 및 사유에 대해 조사하였다.

안전성은 이상반응 발현으로 평가하였고, 빈혈, 호중구감소증 및 혈소판 감소증과 같은 혈액학적 독성의 발생 시점 및 발생 빈도에 대해 조사하였다. 이상반응 발현에 영향을 미치는 요인 분석은 환자 관련 요인으로 기저 혈색소 (Hemoglobin, Hb), 절대호중구수 (ANC) 및 혈소판 (Platelet, PLT) 값, 면역억제제의 종류 및 혈중 농도가 포함되었고 약물 치료 관련 요인으로는 표준 치료 기간 대비 처방 기간 및 용량으로 평가하였다. 이상반응에 대한 조치로써 처방기간 동안 filgrastim 및 erythropoietin 투

1) AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase
ALT: alanine aminotransferasetotal bilirubin, ALP: alkaline phosphatase,
SCr: serum creatinine, WBC: white blood cell, ANC: absolute neutrophil count

여 시기 및 횃수, 수혈 기록 등에 대하여도 면밀히 조사하였다.

약물 치료 효과에 대한 반응은 HCV RNA의 변화량을 기반으로 한 virologic response로 평가하였으며 HCV RNA의 기저 값, 치료 시작 12주경과 시점의 값, 치료 종료 시점의 값, 치료 종료 6개월경과 시점의 값을 조사하였다. 치료 효과에 영향을 미치는 요인 분석에는 환자 관련 요인과 약물 치료 관련 요인이 사용되었다. 환자 관련 요인으로는 HCV와 관련한 혈청학적 검사 및 간이식 후 HCV 관찰 기간, virologic response, 당뇨의 유무, 성별, 나이 면역억제제 종류 및 혈중 농도 등을 분석하였고, 약물 치료 관련 요인으로는 표준 치료 대비 약물의 처방 기간 및 용량, 12주 까지 누적 처방 용량, 이상반응 발현 유무에 대한 항목으로 평가하였다.

각 수치의 기저 값은 페그인터페론과 리바비린 처방을 시작하기 직전 또는 약물 처방을 처음 받은 날의 검사 값으로 정하며, 각 기간에 해당되는 값은 해당 일자 또는 해당일과 가장 가까운 날의 값으로 정하였다.

표1. 연구 자료 구성

구분	항목
인구정보학적 특성	성별, 치료시작 시점의 연령, 신체질량지수, 당뇨의 유무, CMV 감염 여부 간이식 후 HCV 관찰 기간 간이식 후 투여 받은 면역억제제의 종류
HCV 약물치료 현황	페그인터페론 및 리바비린 처방기간, 용법 및 용량 용법 및 용량의 변경 시점 및 변경 횃수 약물 처방 중단 기록 및 사유
생화학적 검사	AST, ALT, ALP, SCr, WBC, ANC, platelet, hemoglobin, serum glucose
혈청학적 검사	HCV 유전자형, HCV RNA titer
이상반응 관련 약물 투약정보	erythropoietin 및 filgrastim 투여 시기 및 횃수 수혈 기록

2.3 연구 주요 정의 및 지표

본 연구에서는 2013 대한간학회에서 발표한 C형 간염 진료 가이드라인 [15] 및 약물 허가 사항에 근거하여, HCV 유전자형에 따른 약물 표준 치료 기간, 용량 및 반응을 정의하였다. 국내에서 권고되는 HCV 치료약물의 용량 및 용법은 미국이나 유럽에서 발표한 치료지침과 유사하였다 [29, 30].

첫 번째, HCV 약물 표준 치료 기간은 예후가 유전자형에 따라 차이를 보이고 있어, 유전자형에 따라 각기 다르게 제시된다. 일반적으로 치료 예후가 좋지 않은 것으로 알려진 유전자형 1형과 4형은 48주간, 비교적 치료 예후가 좋은 것으로 알려진 2형과 3형은 24주간 치료하도록 권고된다. 유전자형 중 가장 낮은 비중을 차지하는 6형은 치료 성적에 대한 결과가 다른 유전자형에 비해 충분하지는 않으나, 비교적 치료 예후가 좋은 것으로 알려져 있어 2형 및 3형과 동일한 24주간 투약이 권장된다.

두 번째, HCV 약물 표준 치료 용량은 HCV의 유전자형과 무관하게 고정 용량 또는 체중 당 용량을 적용하여 투약하는 페그인터페론과 달리 리바비린의 용량은 유전자형 1형 및 4형에 대해서는 체중 별 추천되는 용량이 세분화 되어있는 반면, 유전자형 2형과 3형에 대해서는 체중과 무관한 단일 용량으로 추천된다. 유전자형과 체중에 따른 표준 치료 방법에 차이가 나는 것을 보정하기 위해, 각 환자별 추천되는 표준 치료 기간 및 용량을 산정한 다음 실제 처방된 기간 및 용량에 대한 비율을 본 연구의 평가 지표로 활용하였다.

세 번째, HCV 치료 반응은 치료 기간에 따른 HCV RNA titer의 변화로 예측한다. Sustained Virologic Response(SVR)은 치료 종료 24주 경과된 시점에 HCV RNA가 확인되지 않는 것을 의미하는데, SVR 도달은 HCV 치료의 목표로 활용되는 지표이다. SVR의 도달 여부를 예측할 수 있는 지표로는 치료 시작 4주 및 12주시점의 HCV RNA titer 변화량을 설명하는 Rapid Virologic Response (RVR)과 Early Virologic Response (EVR)이 대표적이다.

표2. HCV 유전자형에 따른 약물 표준 치료 기간 및 치료 용량

구분	항목	
유전자형 1형, 4형	Peginterferon alpha-2a	체중에 관계없이 180 mcg 주 1회 투여
	Peginterferon alpha-2b	1.5 mcg/kg 주 1회 투여 40 kg: 50 mcg, 40-64 kg: 80 mcg, 65-75 kg: 100 mcg, 76-85 kg: 120 mcg
	Ribavirin	Peginterferon alpha-2a 투여 시 75 kg 이하: 1,000 mg, 75 kg 초과: 1,200 mg Peginterferon alpha-2b 투여 시 65 kg 미만: 800 mg, 65-85 kg: 1,000 mg, 85-105 kg: 1,200 mg
유전자형 2형, 3형	Peginterferon alpha-2a 및 alpha-2b의 용량 기준은 유전자형 1형, 4형과 동일 Ribavirin은 체중에 관계없이 800 mg	
유전자형 6형	유전자형 1형, 4형의 용량 기준과 동일	

표3. 치료 반응의 정의

항목	설명
Sustained Virologic Response (SVR)	치료 종료 후 24주 경과된 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 의미
Early Virologic Response (EVR)	치료 시작 12주 경과된 시점에서 HCV RNA가 baseline에 비해 ≥ 2 log 감소한 것을 의미
Complete Early Virologic Response (cEVR)	치료 시작 12주 경과된 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 의미
Rapid Virologic Response (RVR)	치료 시작 4주 경과된 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 의미
Null Responder (NR)	치료 시작 12주 경과된 시점에서 HCV RNA가 baseline에 비해 < 2 log 감소한 것을 의미
End of Treatment Response (ETR)	치료 종료 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 것을 의미

안전성 평가를 위한 약물 이상반응 발현과 관련된 항목으로는 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증의 발생 여부를 조사하였으며, 각각에 대한 발생 기준은 약용량의 감량 기준에 따라 아래와 같이 정의하였다.

표4. 이상반응 발현에 대한 지표

항목	설명
Anemia (빈혈)	Hemoglobin (Hb) < 10 g/dL Severe anemia: Hb <8.5 g/dL
Neutropenia (호중구감소증)	Absolute neutrophil count (ANC) < 750 /mm ³ Severe neutropenia: ANC < 500 /mm ³
Thrombocytopenia (혈소판감소증)	Platelet (PLT) < 50,000 /mm ³ Severe thrombocytopenia: PLT < 25,000 /mm ³

2.4 통계 분석

모든 통계학적 분석은 IBM® SPSS® statistics (Version 21)을 사용하였다. 결과 값은 연속형 변수의 경우 평균(± 표준편차)의 형태 또는 중앙값(최소 - 최대)의 형태로, 범주형 변수의 경우 n(%)의 형태로 기술하였다. 또한 모든 통계학적 분석은 유의수준 95%를 적용하여 p-value 0.05미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

유전자형에 따른 약물 치료 현황에서 유전자형에 따른 차이가 있는지와 SVR 및 이상반응 발현에 영향을 미치는 요인분석에서 발현여부에 따른 차이가 있는지 보기 위해 각각에 해당되는 두 집단으로 자료를 나누었다. 정규성 가정 만족 여부에 따라 연속형 변수는 정규성 만족 시 Student's t-test, 정규분포를 따르지 않는 경우 Mann-Whitney test를 이용하였고, 범주형 변수는 χ^2 -test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다. SVR 및 이상반응에 영향을 주는 요인 분석은 binary logistic regression을 적용하였다.

Ⅲ. 연구 결과

3.1 대상 환자의 특성

연구 기간 중 총 60명의 환자가 간이식 후 재감염 된 HCV에 대해 페그인터페론과 리바비린의 병합 요법으로 약물 치료를 받았다. 이들 중 2명은 치료 기간 도중 타 병원으로 옮겨 치료를 진행하였고, 1명은 유전자형 검사 누락으로 표준 치료 대비 약물 치료에 대한 현황을 평가할 수 없었다. 앞에서 제시된 3명을 제외한 총 57명의 환자가 본 연구 대상으로 선정되었다.

3.1.1 인구정보학적 특성

연구 대상의 약 70%가 남성이고, 평균 연령은 57.8세 (\pm 8.5), 신체 질량 지수는 23.4 (\pm 2.8)로 비교적 편차가 적다. 그러나 간이식 후 HCV 재감염 치료까지의 관찰 기간은 평균 603일 (\pm 779), 중앙값 약 242일 (25 - 3,472)로 환자마다의 편차가 상당히 컸다. 치료를 시작할 당시의 기저 HCV RNA titer 또한 편차가 커, 평균 약 7,360,000 IU/mL (\pm 11,660,000), 중앙값 약 2,960,000 IU/mL (95,000 - 69,000,000) 이다.

HCV 유전자형에 따른 구성은 1형과 4형에 해당하는 환자 31명 (54.4%), 2형과 3형에 해당하는 환자 23명 (40.4%), 유전자형 6형에 해당하는 환자 3명 (5.3%)이다. HCV 치료에 앞서 당뇨의 기왕력을 보인 환자는 26명 (45.6%)이며, 혈중 glucose level은 약 119.2 mg/dL (\pm 59) 이다.

페그인터페론과 리바비린 모두 신기능에 따른 약 용량 조절이 필요한 약물이나, 대상 환자들의 serum creatinine level이 1.1mg/dL (\pm 0.3)로 비교적 일정하고, 치료 기간 도중 급성 또는 만성 신부전으로 진행된 환자는 없어 신기능에 따른 별도의 약 용량 조절은 필요하지 않았다.

환자별로 처방된 면역억제제의 종류로 tacrolimus, cyclosporin, mycophenolate의 투약력을 조사하였고, tarcolimus를 처방받은 환자가 50명

(87.7%), cyclosporin 6명 (10.5%), mycophenolate 단독 요법을 유지한 환자 1명(1.8%)이었다. 전체 50명 중 17명(29.8%)의 환자가 HCV 치료 기간 중 mycophenolate를 처방받았다.

표 1. 대상 환자의 인구정보학적 특성

항목	설명
총 연구 대상 환자 (명)	57
성별*	
남자	40 (70.2)
여자	17 (29.8)
연령 (세)	57.8 ± 8.5
신체질량지수 (kg/m ²)	23.4 ± 2.8
당뇨병 이력*	26 (45.6)
Cytomegalovirus 감염 이력 (명)	0
간이식 후 HCV 관찰 기간 (일) [†]	242 (25 - 3,472)
HCV 유전자형*	
1형, 4형	31 (54.4)
2형, 3형	23 (40.4)
6형	3 (5.3)
HCV RNA, x 10 ⁶ IU/mL [†]	2.9 (0.09 - 69)
면역억제제 (명)	
Tacrolimus (+ mycophenolate)	50 (16)
Cyclosporin (+ mycophenolate)	6 (1)
Mycophenolate	1
ALT (IU/L)	139.3 ± 124.7
AST (IU/L)	100.8 ± 89.8
T.bil (mg/dL)	1.6 ± 1.9
ANC (/mm ³)	2605.1 ± 1111.6
Hb (g/dL)	12.8 ± 2.1
PLT (x10 ³ /mm ³)	123.6 ± 44.2
Glucose (mg/dL)	119.2 ± 59.0
SCr (mg/dL)	1.1 ± 0.3

*명 (%), † 중앙값 (최소 - 최대)

3.1.2 약물치료의 특성

전체 57명의 환자 중 표준 치료기간 동안 페그인터페론과 리바비린 모두 지속한 환자는 6명 (10.1%), 표준 치료기간 이하의 치료를 받은 환자는 15명 (26%), 표준 치료기간 이상 치료를 유지한 환자는 35명 (62.5%)로, 과반수의 환자들이 표준 치료기간보다 투약 기간이 길었고, 이들 중 치료기간이 표준 치료 대비 150% 이상인 환자는 13명 (23%) 이었다.

유전자형에 따른 약물 치료 현황을 살펴보면, 페그인터페론은 표준 치료기간인 48주의 투약을 추천하는 유전자형 1, 4형의 경우 평균 48.1주 (\pm 19.6), 24주의 투약을 추천하는 유전자형 2, 3, 6형의 경우 평균 32.9주 (\pm 11.4)로, 유전자형 2, 3, 6형 환자들이 표준 치료기간 대비 오랜 기간 치료를 받았다($p=0.002$). 리바비린 또한 이와 유사한 경향으로, 유전자형 1, 4형은 평균 50.4주 (\pm 19.6), 2, 3, 6형의 경우 32.5주 (\pm 12.2) 치료를 받았다($p=0.007$). 그러나 두 약물의 전체 치료기간 동안 투약된 용량을 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

투약된 약물의 총 누적 용량을 표준 치료기간으로 나누어 산정한 치료기간 당 약물의 총 누적 용량은 연장된 치료기간에 비해 증가하지 않았다. 유전자형 1, 4형의 페그인터페론 용량은 77.5% (\pm 44.9), 리바비린 용량 71.3% (\pm 41.0)로 다소 낮았고, 유전자형 2, 3, 6형의 페그인터페론 용량은 평균 약 100.3% (\pm 43.5), 리바비린 85.1% (\pm 52.4)로, 유전자형 2, 3, 6형이 유전자형 1, 4형에 비해 다소 많은 용량을 투여 받은 것으로 보이나, 통계적 유의미한 차이를 보이지는 않았다($p=0.057, 0.271$).

치료기간 12주까지의 평균 1회 투약 용량과 전체 치료기간동안의 평균 1회 투약 용량은 페그인터페론과 리바비린이 다소 다른 양상을 보이는데, 페그인터페론은 12주와 전체 치료기간의 용량 비율이 큰 차이를 보이지 않는 반면 (유전자형 1, 4형 각각 79.2%, 75.9%, 2, 3, 6형 각각 79.7%, 73.4%), 리바비린은 전체 투약기간이 감소한 양상을 보인다(유전자형 1, 4형 각각 76.3%, 66.8%, 2, 3, 6형 각각 67.4%, 62.3%).

전체 환자 중 1회 이상 페그인터페론 또는 리바비린의 약용량 감량이 필요했던 환자는 각각 43명 (75%), 45명 (78.9%)이며, 전체 환자별 평균 약용량 감량 횟수는 각각 1.4회 (\pm 1.2), 2.6회 (\pm 2.3)였다. 약용량을 감량

한 시점은 페그인터페론 8.4주 (± 12.1), 리바비린 5.7주 (± 6.6)로 환자별 편차가 컸다. (표 6.) (그림 1, 2)

표 6. 유전자형에 따른 약물 치료 현황

	유전자형 1, 4형	유전자형 2, 3, 6형	p-value
PIA* 치료기간 (weeks)	48.1 \pm 19.6	32.9 \pm 11.4	0.002
표준치료 대비 (%)	100.1 \pm 40.9	137.2 \pm 47.4	0.007
RBV* 치료기간 (weeks)	50.4 \pm 19.6	32.5 \pm 12.2	0.000
표준 치료 대비 (%)	105.3 \pm 40.9	135.4 \pm 51.0	0.032
PIA 총 누적용량 (mcg)	-	-	
표준 치료 대비* (%)	77.5 \pm 44.9	100.3 \pm 43.5	0.057
RBV 총 누적용량 (mg)	-	-	
표준 치료 대비* (%)	71.3 \pm 41.0	85.1 \pm 52.4	0.271
PIA 용량/week [†]	-	-	
표준 치료 대비 (%)	74.9 \pm 24.1	73.4 \pm 20.7	0.711
RBV 용량/day [†]	-	-	
표준 치료 대비 (%)	66.8 \pm 25.3	62.3 \pm 28.5	0.531
PIA 12주 용량/week	-	-	
표준 치료 대비 (%)	79.2 \pm 22.1	79.7 \pm 22.8	0.941
RBV 12주 용량/day	-	-	
표준 치료 대비 (%)	76.3 \pm 22.2	67.4 \pm 33.2	0.254
PIA 감량시점 [§] (weeks)	3 (1 - 67)	5.5 (1 - 30)	-
RBV 감량시점 [§] (weeks)	6 (1 - 39)	1 (1 - 17)	-
PIA 변경횟수 [§]	1 (0 - 5)	1.5 (0 - 5)	-
RBV 변경횟수 [§]	3 (0 - 9)	2 (0 - 7)	-

* 약어 PIA;peginterferon alpha, RBV;ribavirin,

[†] 총 누적용량/표준 치료기간, ^{*} 총 누적용량/실제 투약기간, [§] 중앙값 (최소 - 최대)

^{||} Mann-Whitney test

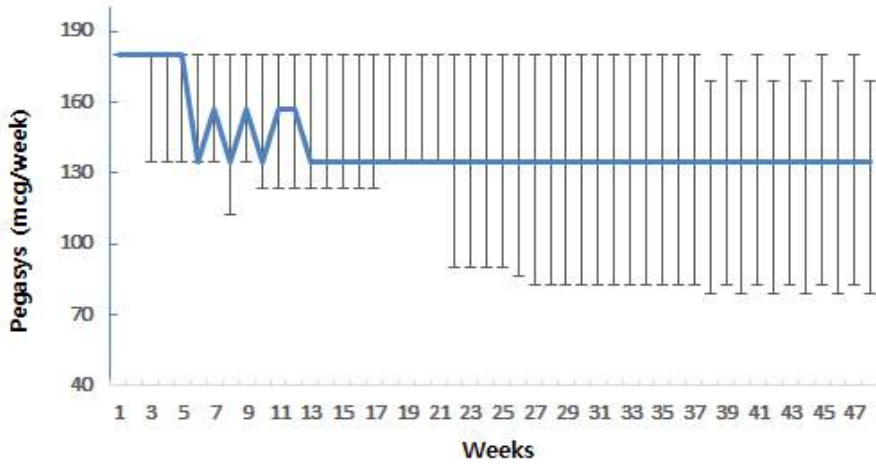


그림 1. 유전자형 1, 4형의 치료 기간에 따른 Pegasys® 용량 변화

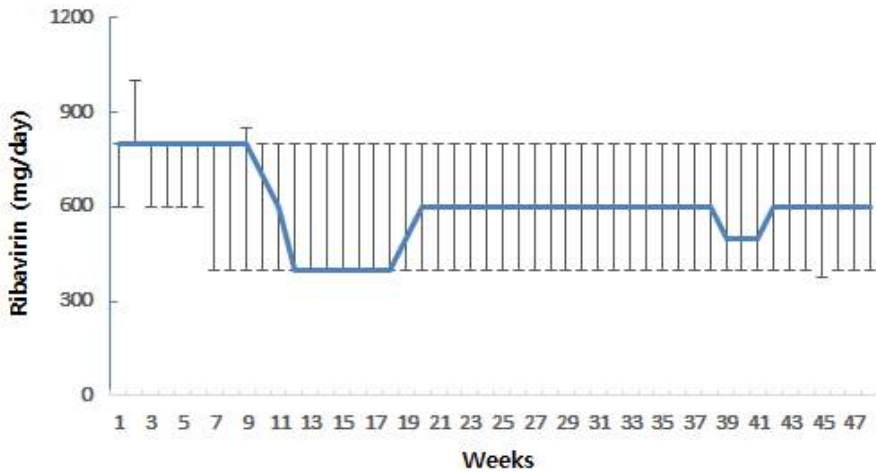


그림 2. 유전자형 1, 4형의 치료 기간에 따른 Ribavirin 용량 변화

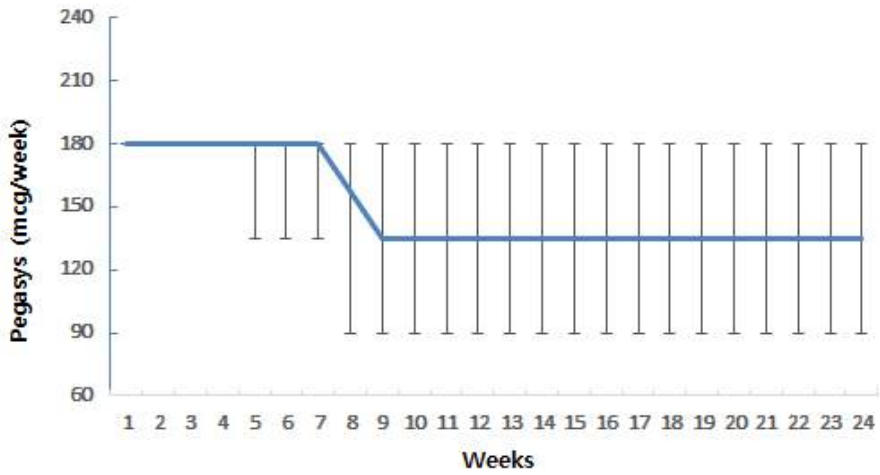


그림 3. 유전자형 2, 3, 6형의 치료 기간에 따른 Pegasis® 용량 변화

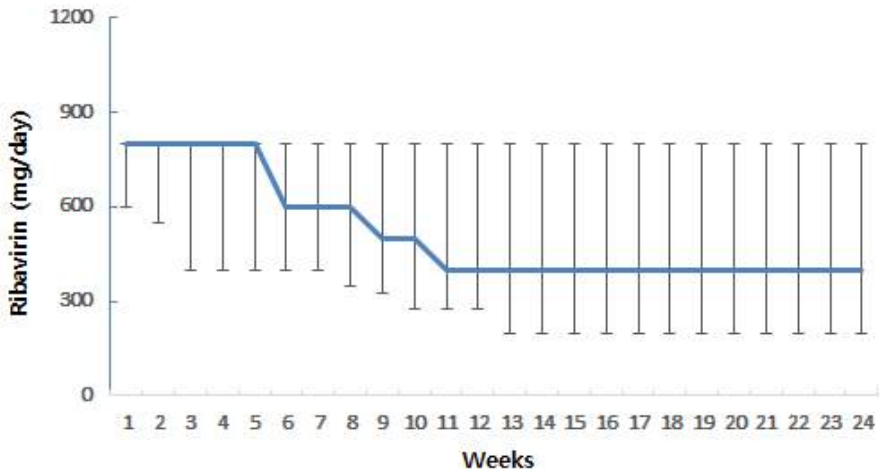


그림 4. 유전자형 2, 3, 6형의 치료 기간에 따른 Ribavirin 용량 변화 양상

표준 치료기간 이하의 치료를 받은 환자는 페그인터페론 13명, 리바비린 15명이었다. 이들 중 13명은 모든 HCV 약물 치료를 중단한 환자로 대부분이 약제에 의한 이상반응 호소로 중단 되었다. 약물 치료 중단이 불가피한 심각한 이상반응으로는 우울증 호소 1명, 패혈증 1명, 페그인터페론으로 인한 자가면역성 간염 1명이 해당되었다(표 7.). 패혈증 발생 시 ANC값은 $3620 /\text{mm}^3$ 으로, 호중구감소증에 부합하는 값은 아니었다.

표 7. 치료 중단 시점 및 사유

환자	중단 시점 (weeks)	HCV 유전자형	중단 사유
1	5	1b	의무기록 상 Side effect로 중단
2	15	1b	Null responder
3	36	1b	호중구감소증으로 중단
4	34	1b	치료 기간 중 추적관찰 소실
5	33	1a	패혈증으로 인한 입원 치료로 중단
6	31	1b	피로감 호소
7	17	1b	낮은 순응도
8	3	2a/c	우울증으로 인한 중단
9	7	6a	심각한 빈혈로 인한 중단
10	35	1b	심각한 빈혈로 인한 중단
11	26	1b	자가면역성 간염으로 인한 중단
12	25	1b	전신 쇠약으로 응급실 입원
13	18	1	심각한 혈소판감소증으로 인한 중단

3.2 안전성에 대한 평가

빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증의 각각 발생 여부 및 발생 시점은 이상반응 발현 분석을 위해 조사하였고, 이들에 대한 위험 요인으로 혈색소(hemoglobin, Hb), 절대호중구수 (absolute neutrophil count, ANC), 혈소판(platelet, PLT)의 기저 값, 리바비린의 체중 당 용량, 사용된 면역억제제의 종류 등을 주요 요인으로 분석해 보았다.

3.2.1 이상반응 발현 빈도

빈혈의 발현 여부를 평가하기 위해 기저 Hb 10 g/dL 미만인 7명을 제외한 50명의 환자를 대상으로 하였고, Hb 10g/dL 이하의 빈혈 발생은 34명 (68%)에서, 이들 중 Hb 8.5 g/dL 이하의 중증 빈혈로 진행된 환자는 21명 (42%)이었다. 빈혈의 발생 시점은 치료 시작 이후 평균 10.8 주 (\pm 8.1), 중앙값 9주 (3-48)이며 중증 빈혈은 16.4 주 (\pm 13.7), 중앙값 9.5주 (4-49)였다. 기저 Hb 값 12 g/dL 이상인 환자 40명을 대상으로 기저 Hb 값에 비해 2 g/dL 감소 여부에 대해서도 조사하였는데, 기저 Hb 평균은 13.9 ng/dL (\pm 1.3)이었으며 2 g/dL 만큼 감소한 환자는 34명 (85%), 감소 시점은 평균 6.1 주 (\pm 4.0)이었다. 이들 중 치료 시작 4주 이내에 감소한 환자는 17명 (42.5%)이다.

호중구감소증 발현 여부와 관련하여서는 연구 대상 환자 57명 모두 기저 ANC >1000 /mm³에 해당되어, 전수를 대상으로 분석하였다. 22명 (38.6%) 의 환자에서 호중구감소증이 발생하였고, 이들 중 9명(15.8%)은 ANC <750 /mm³의 중증의 호중구감소증으로 진행되었다. 호중구감소증의 발생 시점은 치료 시작 이후 평균 6.5주 (\pm 5.2)였고, 중증 호중구감소증은 10.1주 (\pm 9.3)였다.

혈소판감소증의 발현 여부는 기저 PLT 값이 50,000/mm³ 미만인 4명을 제외한 53명을 대상으로 평가하였으며, PLT $< 50,000$ /mm³ 의 혈소판감소증은 13명 (24.5%)에서, 이들 중 PLT $< 25,000$ /mm³ 의 중증 혈소판감소증은 1명에서 확인되었다. 발생 시점은 중앙값 8주 (2 - 67)로, 개체 간 차이가 컸다.

3.2.2 이상반응 발현에 영향을 미치는 요인

빈혈의 발현에 영향을 주는 요인 분석을 위해 빈혈 발현 유무에 따른 환자 군으로 나누어 기저 Hb, 리바비린 및 페그인테페론 치료기간, 리바비린 4주 및 12주까지의 치료 누적 용량, 면역억제제로 tacrolimus 혈중 농도, mycophenolate 처방 여부에 대해 분석한 결과, 페그인테페론 치료 기간을 제외한 어떠한 요인도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Mycophenolate를 처방받았던 환자는 총 14명으로, 이들 중 12명에서 anemia가 발생하였으나, mycophenolate 미처방군 대비 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.175$). (표 8.)

호중구감소증 또한 빈혈과 마찬가지로 발현 영향요인에 대한 분석을 시행하였고 기저 ANC 값이 높을수록 발현 위험이 감소하는 양상임이 확인되었다(Odds ratio 0.48, 95% CI 0.262 - 0.88). 그러나 기저 ANC 값을 제외한 나머지 요인들에서는 통계적 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 혈소판감소증의 영향요인으로써 통계적으로 유의한 영향을 미치는 항목은 본 연구에서는 확인되지 않았다. (표 9.)

대상 환자들 중 약물 부작용에 대한 증상 조절을 목적으로 filgrastim을 투여한 환자는 22명(38.4%), erythropoietin을 사용한 환자 26명(45.6%), 수혈을 시행 받은 환자는 17명(30%)이었다. 치료 시작 시점부터 24주 동안 Hb, ANC, PLT의 변화 양상을 살펴보면, ANC는 치료 초기 3주 까지 급격한 감소 양상, Hb는 4 - 7주에 걸친 감소 양상을 보였다. PLT 또한 3주 까지 감소하는 양상을 보이거나 다른 두 항목에 비하여 감소 경향이 뚜렷하게 관찰되지 않았다. (그림 5. - 그림 7.)

표 8. 빈혈 발현에 영향을 미치는 요인

요인	빈혈 발현 (n= 34)	빈혈 미발현 (n= 16)	p-value	OR (95% CI)
Baseline Hb (g/dL)	13.2 ± 1.4	13.8 ± 1.9	0.188	1.016 (1.001 - 1.031)
Ribavirin 치료기간 (표준대비, %)	126 ± 42.1	112 ± 59.4	0.512*	
Peginterferon 치료기간 (표준대비, %)	129 ± 42.2	97.8 ± 53.9	0.035	
Ribavirin 치료용량				
4주 누적용량 (mg/kg/day)	11.6 ± 3.1	12.9 ± 5.2	0.755*	
12주 누적용량 (mg/kg/day)	9.8 ± 3.5	11.2 ± 3.9	0.213	
면역억제제				
Tacrolimus level (ng/mL)	5.7 ± 2.3	6.3 ± 2.0	0.368	
Mycophenolate 처방 (n, %)	12 (85.7%)	2 (14.3%)	0.175	
Mycophenolate 미처방 (n, %)	14 (38.9%)	22 (61.1%)		

*Mann-Whitney test

표 9. 호중구감소증 및 혈소판감소증 발현에 영향을 미치는 요인

요인	발현 (n= 22)	미발현 (n= 35)	p-value	OR (95% CI)
호중구감소증				
기저 ANC 값 (x10 ³ /mm ³)	2.1 ± 1.0	2.9 ± 1.1	0.018	0.480 (0.262 - 0.880)
Ribavirin 치료기간 (표준대비, %)	114.3 ± 46.3	122.0 ± 49.1	0.557	
Peginterferon 치료기간 (표준대비, %)	113.1 ± 47.6	119.5 ± 47.7	0.959*	
면역억제제				
Tacrolimus level (ng/mL)	5.9 ± 2.9	5.6 ± 1.7	0.730	
Mycophenolate 처방 (n, %)	7 (31.8%)	15 (68.2%)	0.763	
Mycophenolate 미처방 (n, %)	9 (25.7%)	26 (74.3%)		
혈소판감소증	(n= 13)	(n= 40)		
기저 platelet 값 (x10 ³ /mm ³)	133.2 ± 47.3	136.3 ± 38.9	0.844	
Ribavirin 치료기간 (표준대비, %)	126.1 ± 55.8	116.1 ± 46.0	0.349*	
Peginterferon 치료기간 (표준대비, %)	115.4 ± 52.9	117.4 ± 47.9	0.898	
면역억제제				
Tacrolimus level (ng/mL)	5.8 ± 3.7	5.6 ± 1.6	0.842	
Mycophenolate 처방 (n, %)	5 (35.7%)	9 (64.3%)	0.292	
Mycophenolate 미처방 (n, %)	8 (20.5%)	31 (79.5%)		

*Mann-Whitney tset

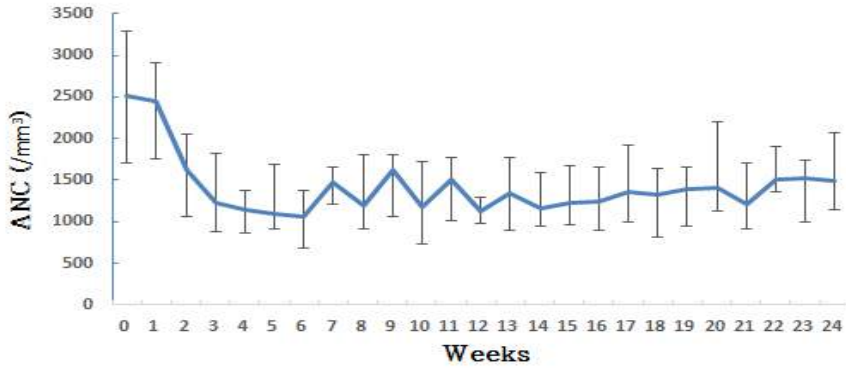


그림 5. 치료 기간에 따른 ANC 값*의 변화

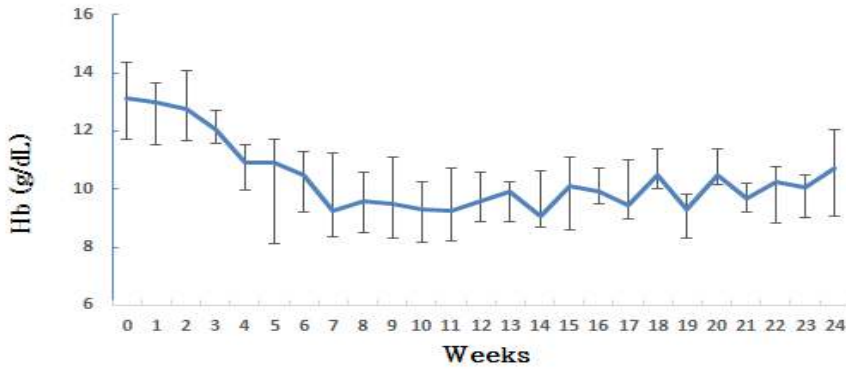


그림 6. 치료 기간에 따른 Hb 값*의 변화

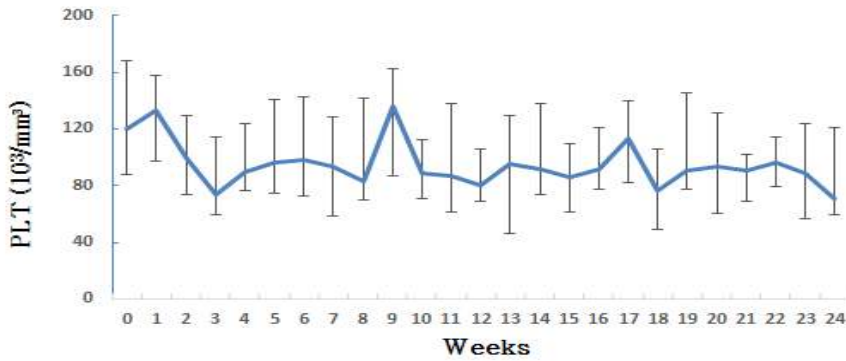


그림 7. 치료 기간에 따른 PLT 값*의 변화

*중앙값 (하위 25%-상위 75%)

3.3 치료 효과에 대한 평가

3.3.1 SVR 도달 빈도

HCV 치료 종료 후 24주 경과된 시점에서 HCV RNA가 검출되지 않는 sustained virologic response (SVR)을 치료 목표로 하여, SVR에 도달한 환자와 그렇지 못한 환자 사이의 요인에 대하여 분석하였다.

57명의 환자 중 SVR이 확인된 환자는 34명 (59.6%), SVR에 도달하지 못한 환자는 18명 (31.6%), SVR 도달 여부를 확인할 수 없는 환자는 5명 (8.8%)이었다. SVR을 확인할 수 없었던 5명은 치료 종료 6개월 이후 측정된 HCV RNA titer 기록이 없어, SVR 도달 여부를 판정할 수 없었다.

3.3.2 SVR 도달에 영향을 미치는 요인

SVR 도달 여부를 판정할 수 없는 5명을 제외한 52명의 환자를 대상으로 SVR 도달에 영향을 미치는 요인을 환자 특성과 관련된 항목과 약물 치료와 관련된 항목으로 구분하여 살펴보았다. 환자 특성으로는 HCV 유전자형, 당뇨 유무, 성별, 연령, 기저 HCV RNA titer, 이식을 받은 시점부터 약물 치료가 시작된 시점까지의 관찰 기간, 치료 기간 중 early virologic response (EVR) 도달 여부 등이 사용되었다. 약물 치료와 관련된 항목으로는 HCV 치료에 사용된 페그인터페론 및 리바비린의 유지 기간, 표준용량 대비 약용량, 치료시작 12주까지의 누적 처방 용량, 빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증의 혈액학적 독성 발현 유무, tacrolimus의 혈중 농도 및 mycophenolate 처방 유무 등이 포함되었다.

SVR 도달에 영향을 미치는 환자 요인에 대한 분석 결과를 살펴보면, 유전자형에 따른 SVR 발현 여부는 통계적 유의성이 확인되지 않았으나, 기저 HCV RNA 값에 따른 차이는 관찰되었으며 RNA 값이 3,000,000 IU/mL 이상인 경우 SVR 도달률이 감소하는 경향을 확인할 수 있었다. 치료 12주 경과된 시점에서 HCV RNA titer가 기저 값에 비해 $\geq 2 \log$ 감소한 EVR의 도달은 49명에서 관찰되었으며, EVR의 도달 유무는 SVR

에 유의한 영향을 미치지 않는 않았으나, 12주시점에서 HCV RNA가 관찰되지 않는 cEVR은 유의하게 SVR 도달과 연관이 있었다. 또한, 당뇨의 유무, 성별 및 나이는 유의한 차이를 보이지 않았다. (표 10.)

SVR에 영향을 미치는 약물 요인에 대한 분석 결과를 살펴보면, 치료기간 동안 처방된 리바비린의 용량, 12주까지의 페그인테페론 및 리바비린 누적 용량이 유의한 영향을 미치는 인자였다. 리바비린의 전체 투약기간 동안 용량이 증가할수록, 12주까지의 페그인테페론 및 리바비린 누적 용량이 많을수록 SVR 발현이 증가하는 양상이 확인되었다. 약물 이상 반응은 빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증 중 1가지 이상 발현된 경우 약물 이상반응이 발현된 것으로 간주하였고 SVR 발현 및 미발현 군에서 각각 88.2%, 77.8% 의 환자가 발생하였으나 통계적인 유의한 차이는 없었다. 면역억제제와 관련된 항목으로는 tacrolimus의 혈중 농도 및 mycophenolate의 처방 여부를 조사하였는데, 두 집단에서 모두 유의한 차이는 관찰되지 않았다. (표 11.)

표 10. SVR에 영향을 미치는 환자 요인

요인	SVR 발현 (n= 34)	SVR 미발현 (n= 18)	p-value	OR (95% CI)
HCV 유전자형			0.335	
1, 4형	16 (47.1%)	11 (61.1%)		
2, 3, 6형	18 (52.9%)	7 (38.9%)		
기저 HCV RNA titer			0.041*	0.210 (0.060 - 0.731)
3,000,000 IU/mL 이상	12 (35.3%)	13 (72.2%)		
3,000,000 IU/mL 미만	22 (64.7%)	5 (27.8%)		
간이식 후 HCV 관찰 기간	623.9 ± 795.4	671.8 ± 868.4	0.977*	
Virologic response				
EVR positive	33 (97.1%)	16 (88.9%)	0.272	
cEVR positive	26 (76.5%)	0	0.000	
ETR positive	34 (100%)	11 (61%)	0.014	16.021 (1.773-144.763)
당뇨병 환자	15 (44.1%)	8 (44.4%)	0.982	
남성	23 (67.6%)	14 (77.8%)	0.443	
나이	57.7 ± 8.5	58.6 ± 8.0	0.720	

* Mann-Whitney test

표 11. SVR에 영향을 미치는 약물 요인

요인	SVR 발현 (n= 34)	SVR 미발현 (n= 18)	p-value	OR (95% CI)
표준치료 대비 약물 치료기간				
Peginterferon	124.6 ± 41.8	116.0 ± 45.7	0.495	
Ribavirin	126.2 ± 41.6	119.3 ± 46.9	0.589	
표준치료 대비 약물 용량				
Peginterferon	98.0 ± 42.9	74.3 ± 35.3	0.050	
Ribavirin	91.8 ± 47.3	61.3 ± 36.7	0.029	1.017 (1.002 - 1.033)
12주 누적 용량				
Peginterferon	85.3 ± 16.9	72.2 ± 22.4	0.024*	1.037 (1.004 - 1.070)
Ribavirin	80.8 ± 25.9	61.2 ± 25.2	0.011*	1.030 (1.005 - 1.055)
이상반응 발현	30 (88.2%)	14 (77.8%)	0.425	
면역억제제				
Tacrolimus 혈중 농도	7.7 ± 8.4	5.0 ± 2.9	0.226	
Mycophenolate 처방	9 (26.5%)	5 (27.8%)	1.000	

*Mann-Whitney test

IV. 고찰

간이식은 말기 간질환을 치료할 수 있는 유일한 방법이며 이식 후 5년 생존율은 약 80% 정도이나, C형 간염 간질환으로 간이식을 받은 환자들은 다른 적응증으로 간이식을 받은 환자들 보다 생존율이 낮다고 알려져 있어 [7] 이들의 생존율 증가를 위한 HCV의 적절한 치료가 무엇보다 중요하다. HCV 치료 반응에 영향을 주는 인자로는 HCV 유전자형 및 치료 중의 virological response를 비롯한 여러 환자 관련 요인들이 알려져 있어 [15] 치료를 받는 환자의 특성을 파악하는 것이 필요하겠으나, 국내 간이식환자를 대상으로 한 연구가 드문 실정이다. 약물치료에 대한 순응도 역시 치료 반응에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 [10, 16], HCV 표준 치료약제인 페그인터페론과 리바비린은 혈액학적 독성을 비롯한 여러 약물 이상반응으로 치료에 대한 내약성이 낮은 대표적인 약물이다 [4, 18, 24, 25]. 이에 본 연구에서는 국내 간이식 환자를 대상으로 페그인터페론과 리바비린의 안전성 및 치료효과에 대해 평가해보고자 하였다.

약물의 안전성 평가를 위해 페그인터페론과 리바비린의 대표 독성으로 알려진 빈혈, 호중구감소증 및 혈소판감소증의 발현 빈도 및 이에 대한 영향 요인 분석을 수행하였다. 간이식 환자들의 약물 이상반응 발생 빈도는 연구마다 차이가 컸는데, Picciotto 등은 [9] 약 35%의 환자에서, Narayanan 등과 [31] Dumortier 등은 [32] 각각 46%, 65%, 의 환자에서 빈혈이 발생했다고 보고하였다. 본 연구에서는 약 68%의 비교적 많은 환자들에서 빈혈이 관찰되었고, 이들 중 42%의 환자들은 중증의 빈혈로 진행되는 등 높은 발생률을 보였다. 빈혈의 발현과 관련된 선행 연구에서, Abenavoli 등은 [22] 성별과 리바비린의 체중 당 용량이 빈혈 발생에 영향을 미치는 요인임을 밝혔다. 본 연구에서는 리바비린의 유지기간, 전체 투약기간 동안의 리바비린 용량, 4주 및 12주까지의 누적 리바비린 용량 모두에서 빈혈 발현군과 비발현군간의 유의한 차이는 확인할 수 없었다. 리바비린에 의한 빈혈 발생은 용량 의존적인 적으로 알려져 있고 특히 15

mg/kg/day 이상의 용량을 투여 받은 경우 발생 빈도가 높다는 점을 감안 하였을 때 [22], 본 연구에서는 처방된 리바비린의 체중 당 용량이 빈혈 미발현군 12.9 (\pm 5.2) mg/kg/day, 발현군 11.6 (\pm 3.1) mg/kg/day 로 부작용 발현 가능성이 알려진 용량 보다 적은 용량을 투약하여 유의한 영향을 미치지 못한 것으로 여겨진다.

다만, 전반적인 빈혈의 발현 비율이 높은 점에 대해서는 장기이식 후 복용하는 면역억제제의 영향을 고려해 볼 수 있겠다. Mycophenolate는 IMPDH²⁾ 억제 작용을 통해 면역억제작용을 나타내는 약물로, 작용기전으로 인한 혈액학적 독성이 알려진 대표적인 약물이다 [21]. 14명의 환자가 mycophenolate를 처방받았고 12명에서 빈혈이 관찰되었으나, 전체 환자 대비 환자수가 적어 통계적 유의성을 확인할 수는 없었다. Tacrolimus로 인한 빈혈 발현 빈도 또한 최대 65% 까지 알려져 있고 [33], 대부분의 환자들이 tacrolimus를 복용하였다는 점을 감안할 때, 이식환자의 빈혈 발현 빈도가 높은 원인으로 tacrolimus 역시 요인으로 작용했을 가능성이 있겠으나, 본 연구에서 수행한 집단 간 tacrolimus의 혈중 농도 차이는 관찰되지는 않았다. Tacrolimus에 의한 영향을 근본적으로 조사하기 위해서는 다른 계열의 면역억제제를 처방받은 간이식환자 집단과 비교 분석을 수행해야 하겠으나, 본 연구의 87.7%에 해당하는 환자들이 tacrolimus를 처방 받았고, 이와 대조될만한 다른 계열의 면역억제제 처방받은 환자들의 수가 적어 통계적인 분석을 시행할 수 없었다.

호중구감소증과 혈소판감소증은 빈혈에 비해 낮은 비율인 38.6% 및 24.5%의 발생 빈도를 보였다. 1명의 환자는 치료 기간 중 패혈증 치료를 중단하였는데, 중단 당시 ANC 3620 /mm³ 로 호중구감소 상태는 아니었다. 또한, 호중구감소증이 발생한 환자들 중 감염관련 질환을 겪거나, 패혈증으로 진행된 경우는 확인되지 않았다. 호중구감소증과 관련된 인자로 기저 ANC 값이 클수록 발현이 낮은 것으로 확인되었고, 발생 시기가 4주 (2-20)인 점을 감안하였을 때 치료 전 ANC 값이 낮은 환자들을 대상으로

2) Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase

로 치료 시작 후 3~4주 동안은 감염을 비롯한 임상상의 유의한 증상 변화에 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

HCV 치료 반응에 대한 평가 지표로는 SVR이 중요한 의미를 갖는다. 한국인은 미국이나 유럽에 비해 SVR 발현이 높아, 유전자형 1형의 경우 약 53.6 - 69.5% 정도 SVR에 도달하는 것으로 알려져 있다 [10, 11]. 국내 간이식 환자를 대상으로 한 박정익 등의 연구에서는 [34] 인터페론과 리바비린의 병합요법 적용 시 약 56%의 환자에서 HCV RNA 음전을 확인하였으나, SVR에 대한 결과는 확인할 수 없었다. 본 연구에서는 치료 종료 시점 HCV RNA의 음전을 보인 환자들은 약 80.7% 이었으며, 이들 중 약 59.6%의 환자에서 SVR이 확인되었다. 이는 간이식 환자를 대상으로 한 서구의 SVR 결과인 40-50%에 비해 다소 높은 경향이다.

SVR에 영향을 주는 요인은 HCV의 유전자형이 가장 중요한 영향을 미치는 요인이며 유전자형 2, 3형의 치료 반응은 70-80%로 1, 4형의 40-60%보다 높은 것으로 알려져 있다 [15]. 유전자형 이외에도 여러 인자가 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 특히 약물과 관련된 선행 연구로 박상훈 등은 [10] 80% 이상의 약물 순응도를 보인 경우 SVR이 유의하게 높다고 밝혔고, McHutchison 등은 [16] 전체 투약기간 80% 이상, 페그인터페론과 리바비린 용량의 표준 치료용량 대비 80% 이상을 투여 받았을 때 SVR이 유의하게 상승한다고 밝혔다. Abenavoli 등의 [22] 연구에서는 리바비린 용량이 표준용량 대비 적어도 60% 이상 투약되어야 SVR 도달 실패에 영향을 주지 않는다고 하였고, Howell 등은 [35] 페그인터페론 용량이 60% 이하로 투약된 환자들에서는 SVR이 관찰되지 않았다고 발표하였다. Picciotto 등과 [9] Sharma 등의 [36] 연구 또한 전체 기간 중 투약된 페그인터페론과 리바비린의 용량이 SVR 도달에 영향을 주는 것으로 발표하는 등, 많은 선행 연구에서 약물의 치료기간과 투여 용량이 SVR의 영향 요인임을 밝혔다. 요약하자면 페그인터페론과 리바비린의 용량을 감량하더라도 표준용량 대비 적어도 60% 이상 투약되어야 SVR 도달 실패에 영향을 미치지 않으며, SVR 도달 증가를 위해서는

80% 이상의 용량이 투약되어야 할 것과, 치료 기간은 표준치료 대비 80% 이상 유지해야 함을 알 수 있다.

본 연구에서는 SVR에 영향을 주는 요인을 환자 요인과 약물 요인으로 나누어 살펴보았다. 환자와 관련된 요인으로는 기저 HCV RNA titer가 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었고, 강력한 양성 예측요인인 유전자형 2, 3형은 1, 4형의 SVR과 통계적 유의한 차이를 보이지 않았다. Virological response와 관련하여 RVR이 강력한 예측 인자임이 알려져 있으나 [15, 29, 30], 본 연구에서는 환자별 HCV RNA titer 측정 시기의 차이로 이를 확인할 수는 없었다. EVR은 음성 예측인자로 EVR 도달 실패는 SVR 도달 실패와 연관이 있다고 알려져 있으나, 본 연구에서는 EVR에 따른 SVR 도달 여부가 유의한 차이를 보이지 않아 EVR의 예측력을 설명하기에 다소 어려움이 있다. 다만, 치료 12주시점의 HCV RNA가 검출되지 않는 cEVR을 보인 환자는 전원 SVR을 보인 것으로 확인되어, 이식환자를 대상으로 한 SVR 예측에 있어서는 EVR보다는 cEVR이 좀 더 강한 예측력을 보이는 것으로 볼 수 있겠다.

약물과 관련된 요인 분석에서 약물의 치료기간은 SVR 도달 여부에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 SVR 도달 및 실패 집단 모두 평균 치료 기간이 표준 치료대비 각각 124.6%, 116%로 선행 연구에서 제시하는 기준인 80%를 [16] 넘는 값이기 때문에 SVR과 치료 기간에 대한 유의미한 결과를 도출하는 것이 다소 제한적인 것으로 볼 수 있다. 그러나 표준치료 대비 리바비린의 투약 용량은 유의한 영향을 미쳤는데, SVR에 도달하지 못한 군에서의 평균 리바비린 용량이 61.3 (\pm 36.7)% 였고 이는 Abenavoli 등과 Howell 등의 연구와도 [22, 35] 관련성이 있는 결과이다. 12주까지의 누적 용량을 살펴보면, SVR에 도달한 군의 페그인터페론과 리바비린의 용량은 각각 85.3 (\pm 16.9)%, 80.8% (\pm 25.9)이며, 도달하지 못한 군의 리바비린 용량은 61.2 (\pm 25.2)%로, 박상훈 등 및 McHutchison 등의 [16] 결과와도 유사한 경향을 보였다. 그러나 약용량 감량의 원인인 약물 이상반응 발현은 두 집단에서 유의한 차이를 보이지 못하였다.

SVR에 영향을 미치는 면역억제제에 대한 연구로는 ReViS-TC study group에서 발표한 연구가 [37] 대표적으로, tacrolimus 대비 cyclosporin을 복용한 집단에서 HCV 치료 후 SVR 도달이 높았다는 결과이다. 그러나 본 연구에서는 대다수의 환자들이 tacrolimus를 처방받았고, cyclosporin을 처방받은 환자는 6명에 그쳐 두 집단 간의 유의한 통계분석을 시행할 수 없었다. Tacrolimus의 혈중 농도나 mycophenolate 복용 여부에 따른 SVR 도달의 차이 또한 본 연구에서는 유의한 결과를 얻을 수 없었다.

본 연구는 국내 간이식 환자를 대상으로 페그인터페론과 리바비린 병합요법 치료 시 발생하는 약물 이상반응, 치료효과와 관련된 약물 및 환자 요인에 대해 분석한 최초의 연구로, 약물치료에 수반되는 이상반응에 대한 정보를 제공하고 적정 치료 효과를 얻기 위해 필요한 약용량에 대한 정보를 제공한다는 점에서 의의가 있다.

그러나 본 연구는 후향적 연구로 다음과 같은 한계점을 지닌다. 첫째 기록의 미비 또는 정보 확인 불가로 인해 치료 효과에 대한 영향 요인 분석에서 중요한 인자로 알려진 RVR 및 간세포의 조직학적 섬유화 정도에 대한 분석을 시행할 수 없었다는 점, 둘째 약물 처방과 관련하여 처방된 약물을 환자가 실제로 복용하였는지를 확인할 방법이 없었다는 점, 셋째 단일 의료기관을 대상으로 한 연구이나 환자별로 복용하는 HCV 치료제 및 면역억제제를 제외한 다른 약물에 의한 영향분석을 시행하지 못한 점, 마지막으로 대상 환자수가 적어 이상반응 발현 및 치료반응에 영향을 주는 다양한 요인분석에서 유의성을 밝혀내지 못한 점 등이다. 향후 더 많은 수의 간이식 환자를 대상으로 하는 HCV 치료연구를 위해 본 연구를 토대로 체계적인 정보를 축적해야 하겠다.

V. 결론

페그인터페론과 리바비린의 병합요법으로 간이식 후 재감염 된 HCV를 치료 시, 대부분의 환자들은 약용량 감량과 함께 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증과 같은 혈액학적 독성을 보였다. HCV 치료 목표인 SVR에 도달한 환자들의 약물 관련 특성은 처방된 리바비린의 총 용량이 높았고, 치료 12주시점의 누적 처방 약용량이 페그인터페론과 리바비린 모두 80% 이상으로 높았다. 약물의 치료기간은 이상반응 발생에도 불구하고 전체 환자에서 표준치료 보다 연장되었는데, 치료기간과 SVR간의 상관관계는 확인할 수 없었다. 면역억제제의 영향에 의한 약물 부작용 발현 및 치료 반응에 대한 분석은 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 국내 간이식 환자의 HCV 치료 반응은 알려진 기존의 반응보다 높은 결과를 나타냈다.

참고문헌

1. Choi Y, Lee K-W. The Management of HCV Recurrence after Liver Transplantation. The Journal of the Korean Society for Transplantation. 2013;27(2):37.
2. Lee HW, Lee K-W, Kim B-W, Song G-W, Han YS, Kwon CHD, et al. Liver Transplantation for Hepatitis C Virus-Related Liver Disease in Korea. The Journal of the Korean Society for Transplantation. 2012;26(4):269.
3. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2008;14 Suppl 2:S58-66.
4. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, Thiim M, Benedict Cosimi A, Chung RT. Pegylated interferon α 2b plus ribavirin in the treatment of post liver transplant recurrent hepatitis C. Clinical transplantation. 2004;18(2):166-73.
5. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Journal of hepatology. 2007;46(6):1009-17.
6. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009;49(4):1335-74.

7. Organ Procurement and Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipients Annual report 2012. Available at http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/Default.aspx. Accessed October 13, 2014
8. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(11):2426-33.
9. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):459-65.
10. Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jeong SH, Kim YS, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Korea: a multi-center, retrospective observational study. *Gut and liver*. 2012;6(1):98-106.
11. Kang MJ, Jung EU, Park SW, Choi P, Kim JH, Park SJ, et al. Effects of pegylated interferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection. *Korean J Hepatol*. 2008;14(3):318-30.
12. Afdhal NH, McHutchison JG, Zeuzem S, Mangia A, Pawlotsky JM, Murray JS, et al. Hepatitis C pharmacogenetics: state of the art in 2010. *Hepatology*. 2011;53(1):336-45.

13. Mukherjee S, Lyden E. Impact of pegylated interferon alpha-2B and ribavirin on hepatic fibrosis in liver transplant patients with recurrent hepatitis C: an open-label series. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2006;26(5):529-35.
14. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lazaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Journal of hepatology.* 2005;43(1):53-9.
15. 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인, 2013
16. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 - infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1061-9.
17. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2005;5(1):118-24.
18. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *The New England journal of medicine.* 2006;355(23):2444-51.
19. Kowdley KV. Hematologic Side Effects of Interferon and Ribavirin Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2005;39:S3-S8.

20. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967–72.
21. Gish RG. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(1):8–13.
22. Abenavoli L, Mazza M, Almasio PL. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice: The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatitis monthly*. 2011;11(4):240–6.
23. Kim HI, Kim IH, Jeon BJ, Lee S, Kim SH, Kim SW, et al. Treatment Response and Tolerability of Pegylated Interferon- α Plus Ribavirin Combination Therapy in elderly Patients (≥ 65 years) With Chronic Hepatitis C in Korea. *Hepatitis monthly*. 2012;12(7):430–6.
24. Lee SW, Bae SH. Management of Hepatitis C Viral Infection Pre- and Post-liver Transplantation. *The Journal of the Korean Society for Transplantation*. 2013;27(1):1.
25. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation*. 2006;82(1):43–7.
26. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
27. Jung YK, Kim JH, Ahn SM, Yang JW, Park SJ, Kim JW, et al.

Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(7):644-50.

28. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798-801.

29. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.

30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*.55(2):245-64.

31. Narayanan Menon KV, Poterucha JJ, El-Amin OM, Burgart LJ, Kremers WK, Rosen CB, et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(7):623-9.

32. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *Journal of hepatology*. 2004;40(4):669-74.

33. <http://www.micromedexsolutions.com>

34. Park J-I, Choi K-M, Lee S-G, Hwang S, Kim K-H, Ahn C-S, et al. Clinical Outcome after Living Donor Liver Transplantation in

Patients with Hepatitis C Virus-associated Cirrhosis. *The Korean Journal of Hepatology*. 2007;13(4):543.

35. Howell CD, Jeffers LS, Cassidy W, Reddy KR, Hu S, Lee JS. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1 infections in black patients: safety, tolerability and impact on sustained virologic response. *Journal of viral hepatitis*. 2006;13(6):371-6.

36. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007;13(8):1100-8.

37. ReVi STCSG. Cyclosporine a-based immunosuppression reduces relapse rate after antiviral therapy in transplanted patients with hepatitis C virus infection: a large multicenter cohort study. *Transplantation*. 2011;92(3):334-40.

Abstract

Safety and Efficacy of Pegylated interferon and Ribavirin in Liver Transplant Patients

Mira Moon

Clinical Pharmacy

The Graduate School of Pharmacy

Seoul National University

Background

Recurrent hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation (LT) is almost universal and frequently proceeds to graft failure and mortality. In Korea, pegylated interferon and ribavirin treatment has been recommended for post transplant HCV reinfection. However, the treatment is poorly tolerated with a requirement of dose reduction and drug discontinuation due to hematologic adverse events, such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia. Several factors, such as HCV genotype, viral response, gender, age, type of immunosuppressant and drug adherence have an influence on treatment outcomes. Therefore, Clarifying characteristics of the patients is important to

appropriate HCV treatment strategies. However, There are lack of informations about present HCV treatment outcomes, especially Korean liver transplantation patients who were treated by reinfectd HCV after transplantation.

Objective

The aim of this study is to analyze present management of HCV reinfection after liver transplantation in Korean, evaluating safety and efficacy of pegylated interferon and ribavirin.

Methods

Electronic Medical Records of Seoul National University Hospital were reviewed retrospectively. Prescription records of pegylated interferon and ribavirin, patients demographics, biological laboratory tests and serological tests related with HCV were collected. Hematologic adverse events and treatment discontinue rates were investigated for safety. To evaluate efficacy, multivariate analysis of factors related to sustained virological response (SVR) was conducted.

Results

Many of patients (62.5%) endured longer treatment duration than guideline, but mean total drug dosages were reduced. Dose reduction rate was 78.9%. Adverse drug reactions rates, such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia were 68%, 38.6% and 24.5%. To mitigate hematologin adverse events, erythropoietin and filgratim were prescribed to 45.6% and 38.4% of patients. Transfusion rate was 30% of patients with anemia. Serum tacrolimus level and mycophenolate were not related with adverse events. SVR rate was 59.6% in total treatment group. Factors associated with SVR were baseline HCV RNA titer, total ribavirin dosage, accumulated doses of pegylated

interferon and ribavirin at 12th weeks. Adverse events were not influential to SVR rate.

Conclusion

In liver transplant patients who were treated by reinfected HCV, doses of pegylated interferon and ribavirin influenced significantly on SVR rate. However, due to frequently observed hematologic side effects such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia, dose reduction of treatment regimen was inevitable. SVR rate was higher than previous studies in Korean liver transplant patients.

keywords : Hepatitis C virus, Liver transplantation,
Pegylated interferon, Ribavirin,
Drug adverse events
Sustained virological response

Student Number : 2013 - 21587