

만성C형간염 치료

전 대 원* | 한양대학교 내과학교실 소화기내과

Treatment of chronic hepatitis C

Dae Won Jun, MD*

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Dae Won Jun, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Received July 20, 2012 · Accepted August 10, 2012

In the past 10 years, the standard treatment for chronic hepatitis C has been pegylated interferon and ribavirin for 24 to 48 weeks, based on genotype. Until now, fixed schedule therapy for chronic hepatitis C infection is the standard treatment in most countries. Response-guided therapy (RGT) is an emerging concept in which treatment decisions are based on how the virus responds to treatment. RGT has not been accepted into practice guidelines in all countries. The RGT approach takes into account both viral and host factors. RGT allows clinicians to provide a shorter duration of treatment, sparing patients of ongoing side effects and medical costs. We review several new treatment guidelines on new direct protease inhibitors. In late 2011, telaprevir and boceprevir were approved for treating chronic hepatitis C. Nowadays, the strategy for hepatitis C genotype 1 has been revolutionized by these two drugs. Other new direct acting antiviral agents have increased the sustained viral response significantly in chronic hepatitis genotype 1 patients in several recent clinical trials. In the future, Hepatitis C treatment will be personalized according to early viral response and baseline viral load. An interferon-free regimen will also be available for chronic hepatitis C.

Keywords: Hepatitis C; Standards; Genotype

서 론

만성C형간염의 유병률은 전 세계적으로 약 3%, 우리나라의 경우 약 1.5% 내외로 추정된다. C형간염은 감염되면 많은 경우 만성화되고 아직 효과적인 예방접종이 없어 B형간염과 함께 우리나라 만성간질환의 중요한 원인으로 자리를 잡고 있다. 그러나 C형간염은 성공적으로 치료되는 경우 간경변증과 간암으로의 진행을 막을 수 있으며 최근 C형간염 약물의 개발로 항바이러스치료 이후 지속적으로 바이러스가 검출되지 않은 치료 성공률이 획기적으로 높아져 적절한 치료가 반드시 필요하다.

1989년 인터페론이 만성C형간염 치료에 처음으로 사용되기 시작하였으며 최근 20년간 만성C형간염의 치료성적은 매우 높아졌다. 초기 인터페론 단독 치료에 의한 만성C형간염의 치료 성공률은 6-16%에 불과하였으나 인터페론과 리바비린 병합요법이 제시되면서 치료 성공률은 34-42%로 높아졌으며 2000년에 기존의 인터페론에 polyethylene glycol을 부착하여 반감기를 늘리고 부작용이 적은 pegylated interferon(peginterferon, 페그인터페론)이 만들어지면서 현재 페그인터페론과 리바비린의 병합요법의 치료 성공률은 유전자형에 따라 다르지만 평균 54-56%에 달한다[1]. 이후 10여 년간 페그인터페론과 리바비린의 병합요법은 표준치

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

료로 자리 잡고 있다.

최근 만성C형간염의 치료에 있어 가장 많은 변화가 있는 점은 치료 후 환자의 바이러스 반응에 따라 치료기간을 조절하는 이른바 바이러스 반응에 따른 치료(response-guided therapy, RGT)에 대한 개념과 새로운 약물의 개발로 인하여 유전자 1형의 경우 미국과 일부 유럽에서 기존의 페그인터페론과 리바비린 병합요법에 새로운 protease inhibitor를 추가하는 3제 요법을 선호하는 추세로 변화하고 있다. 현재 만성C형간염의 치료의 방향은 환자의 치료 반응에 따라 치료기간과 사용되는 약물을 변경하는 맞춤형 치료로 빠르게 변화하고 있다.

만성C형간염의 표준치료

만성C형간염은 1-6형까지 6개의 유전자 형이 존재하고 있으며 유전자형은 만성C형간염의 치료기간과 성공률에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다. 유전자 1형과 4형의 경우 48주 치료를 기본으로 하고 있으며, 2형 및 3형 만성C형간염은 24주 치료를 표준치료로 한다. 아직 논란의 여지가 있으나 아시아에 많은 유전자 6형의 경우 48주 치료와 24주 치료의 성적이 비슷하다는 연구결과가 있다. 서양의 경우 치료성공률은 유전자 1형에서 40-50%, 유전자 2, 3형에서 70-80% 이다[1]. 치료는 주사제인 페그인터페론과 경구약제인 리바비린의 병용치료를 기본으로 한다. 페그인터페론의 경우 pegylated interferon α -2a와 pegylated interferon α -2b 두 가지가 있다. Pegylated interferon α -2a의 경우 몸무게와 상관없이 180 μ g 고정된 용량을 피하주사하며 pegylated interferon α -2b의 경우는 몸무게에 따라 용량을 다르게 한다. 리바비린의 경우 유전자 형과 몸무게에 따라 투여 용량을 다르게 한다. 자세한 페그인터페론과 리바비린의 용량은 다음과 같다(Table 1).

만성C형간염의 치료성적

치료 종료 시점과 치료 종료 후 6개월에 혈청 C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV) RNA가 검출되지 않는 것

을 지속적 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)으로 정의하며, 지속 바이러스 반응 시 간조직 검사에서 섬유화 정도를 포함한 간조직 소견의 호전을 보여 HCV의 치료성공으로 간주한다.

서양의 경우 SVR는 유전자 1형에서 40-50%, 유전자 2, 3형에서 70-80%이다[1]. 그러나 우리나라의 만성C형간염의 치료성적을 보면 대체적으로 서양의 치료성적보다 높게 보고되어 유전자 1형의 경우에도 SVR이 60-70%에 이르며 유전자 2형 및 3형의 경우 80-90%에 이른다[2-5]. 왜 우리나라의 경우 서양과 비교하여 SVR이 10-20% 가량 높은 지에 대하여 아직 잘 모른다. 다만 최근 연구결과에서 유전자 형 이외에 interferon lamda-3를 코딩하는 IL-28B 부위의 단염기 다양성(single nucleotide polymorphism)이 C형간염 이후 자연회복 및 인터페론 치료에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[6]. 한국에서는 치료에 반응이 좋을 것으로 예상되는 유전형질을 가진 사람의 비율이 서양보다 높다고 알려져 IL-28 유전적 다형성이 치료성공률을 높이는 하나의 요인으로 생각하고 있다.

치료에 따른 부작용

인터페론과 리바비린을 함께 사용하는 경우 치료 중에 부작용이 흔하게 발생한다는 사실은 이미 널리 알려져 있다. 연구에 따르면 80-90% 정도에서 크고 작은 부작용을 경험하게 되며, 10-14%의 환자가 부작용으로 인해 치료를 중단한다[7]. 흔한 부작용으로는 독감유사증상(발열, 오한, 전신 근육통), 정서문제(우울증, 불면증), 혈액변화(백혈구감소, 혈소판감소, 빈혈), 갑상선기능장애, 탈모 등이 발생할 수 있다. 대부분의 경우 용량을 조절하거나 보존적 치료로 조절이 가능하다. 혈색소 감소는 치료시작 첫 4주 이내에 나타나고 리바비린의 용량이 많을수록 심하게 나타난다. 만성신부전환자에서는 리바비린의 축적으로 인한 용혈성 빈혈의 위험이 높아 사용을 금하고 있다. 빈혈환자의 치료에서 현재의 권고안은 혈색소가 <10 g/dL로 떨어지면 리바비린을 600 mg으로 감량하고 <8.5 g/dL로 떨어지면 중단하도록 되어있다[7]. 그러나 초기에 리바비린을 고용량으로 유지한 환자에서

Table 1. Treatment duration and dose of PegIFN and ribavirin in chronic hepatitis C patients

	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
Genotype 1/4		
PegIFN dose (weekly)	180 μ g	1.5 μ g/kg
RBV dose (daily)	1,000 mg if \leq 75 kg 1,200 mg if \leq 75 kg	800 mg if \leq 65kg 1,000 mg if \leq 65 to 80 kg 1,200 mg if \leq 80 to 105 kg 1,400 mg if \leq 105 kg
Planned duration	48 wk	48 wk
Genotype 2/3		
PegIFN dose (weekly)	180 μ g	1.5 μ g/kg
RBV dose (daily)	800 mg	800 mg
Planned duration	24 wk	24 wk

PegIFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin.

SVR이 더 높고 치료시작 첫 12주 내에 용량을 감량한 경우 SVR에 더 큰 영향을 미치므로 증상 없는 빈혈환자에서 리바비린의 용량감량은 신중하게 결정하여야 한다. 치료환자의 18-20%에서 말초혈액에서 호중구가 1,500/mm³ 미만으로 감소하며, 500/mm³ 미만의 심한 호중구감소증은 4%에서 발생한다. 일반적으로 호중구 수가 750/mm³ 미만으로 감소되면 페그인터페론의 용량을 50%로 감량하고 500/mm³ 미만으로 감소되면 페그인터페론을 중단하도록 하고 있으나 정확한 진료지침은 확립되지는 않았다. 혈소판의 경우 50,000/mm³ 미만으로 감소하면 페그인터페론을 50% 감량하고 30,000/mm³ 미만으로 감소하면 중단을 권고하고 있다.

치료기간 및 치료성공에 영향을 미치는 인자

유전자형과 함께 치료 전의 낮은 바이러스 농도는 치료성공에 중요한 요인으로 작용하며, 조기 바이러스 반응을 보이는 환자에서 치료기간 단축을 결정하는데 중요한 역할을 한다. 미국의 경우 낮은 바이러스 농도의 정의를 600,000 IU/mL 이하로 정의하며, 유럽의 경우 400,000-800,000 IU/mL로 한다[8]. 현재 항바이러스 치료 후 12주째 치료 전 바이러스 양과 비교하여 HCV RNA가 2 log₁₀ 감소하거나 소실되는 것을 초기 바이러스 반응(early virological response, EVR)

으로 정의하며 만성HCV유전자 1형에서 지속적 바이러스 반응의 예측인자로 널리 알려져 있다[9]. 유전자 1형에서 EVR에 도달하지 못 하는 경우 치료 성공률이 매우 낮아 치료 12주째 HCV RNA 감소폭이 2 log₁₀ 미만인 경우 치료를 중지한다. IL-28B 부위의 유전적 다형성은 치료성공률에 많은 영향을 준다고 알려져 있으나 아직 임상에서 IL-28B의 유전적 다형성에 따라 치료 기간과 용량을 달리 하지 않는다.

만성C형간염 치료의 새로운 패러다임

우리나라의 경우 만성C형간염의 치료의 경우 유전자 1형의 경우 48주 치료, 유전자 2, 3형의 경우 24주 치료를 표준 치료로 사용하고 있다. 그러나 최근 미국과 유럽을 포함한 많은 나라에서 만성C형간염의 치료기간을 환자의 치료반응에 따라 치료기간을 조절하는 RGT를 표준치료로 하는 새로운 권고안을 제시하며 만성C형간염의 표준치료의 개념으로 매우 빠르게 변화하고 있다. RGT는 치료 초기의 바이러스 반응이 치료성공에 매우 중요한 요소이며 초기 치료반응에 따라 치료기간을 조절 할 수 있다는 개념이다. 특히 치료 4주째의 바이러스 반응에 따라 치료기간을 다르게 하는 것을 지칭한다. 아직 지역과 나라에 따라 다소 차이는 있지만 최근 발표된 유럽간학회와 미국 National Hepatitis C Program Office에서 제시한 권고사항을 중심으로 새로운 패러다임으로 자리를 잡아 가고 있는 RGT에 대하여 소개하고자 한다[8,10].

앞서 잠시 언급한 바와 같이 항바이러스 치료 4주째 혈청에서 바이러스가 검출 되지 않는 것을 조기 바이러스 반응(rapid virological response, RVR)이라 하며 RVR에 도달하는 경우 바이러스 유전자형에 관계없이 치료 성공률이 증가한다. EVR은 12주에 측정된 바이러스 농도가 음전되는 경우 complete EVR (cEVR)로 정의하며 바이러스 농도(pEVR)로 정의 한다.

1. 치료반응에 따른 단축치료

여러 임상연구들에서 1형 만성C형간염 환자에서 치료 전 바이러스 농도가 낮고(미국의 경우 <600,000 IU/mL, 유럽의 경우 400,000-800,000 IU/mL), RVR을 보이는 경우 24주 단축치료가 48주 표준치료와 대등한 치료성적을 보인다고 알려져 있다[11]. 이러한 자료를 바탕으로 유럽간학회의 경우 치료 전 바이러스 농도가 낮고 RVR에 도달한 경우는 유전자 1형이라고 해도 24주 치료가 가능하다고 제시하고 있다[8]. 아직 국내의 추가적인 전향적 무작위대조군연구가 필요하겠지만 치료 중 부작용 등으로 인하여 치료 유지가 어려운 경우 선택적으로 유전자 1형의 만성C형간염 환자에서 치료 전 바이러스 농도가 낮고, 조기 바이러스 반응이 있는 경우 24주 간의 단기치료로도 고려해 볼 수 있다. 유전자 2형 또는 3형의 경우 RVR에 도달하였던 경우 치료 기간을 24주에서 16주로 치료기간을 단축하여도 지속 바이러스 반응률에 차이가 없다는 연구결과가 보고되었다[12]. 국내 연구자료에서도 163명의 환자를 후향적으로 분석한 연구자료에서 RVR이 있었던 경우 유전자 2, 3형 환자에서 16주 단축치료는 24주 표준치료와 비교하여 SVR이 각각 96.8%와 95.1%로 차이가 없다고 보고하였다[13]. 유럽간학회의 경우 RVR에 도달한 경우 치료 전 바이러스 농도가 낮고, 간염 유화가 없으며 당뇨, 대사증후군과 같은 위험인자가 없는 경우 12-16주의 단축치료가 가능하다고 권고하고 있다[8]. 현재까지의 연구결과를 바탕으로 볼 때 2형 또는 3형 유전자형 만성C형간염 환자의 경우 RVR을 보이면서 치료 전 바이러스 농도가 낮고 조직검사서 섬유화 및 당뇨 등의 위험인자가 없는 경우 선별적으로 단축치료를 고려할 수 있겠다.

2. 치료반응에 따른 연장치료

유전자 1형에서 12주에 바이러스가 완전히 음전되지 않고(pEVR) 24주에 바이러스가 음전되는 경우 delayed viral response (DVR)로 정의한다. 최근 연구에서 DVR 환자에서 48주 표준치료에 비해 72주 연장 치료군에서 유의하게 높은 지속성 바이러스 반응률을 보였다[14,15]. 유럽의 경우 유전자 1형의 경우 DVR을 보이는 경우 72주 연장치료를 권고하고 있다(Figure 1) [8]. 미국 간학회의 경우 유전자 1형

의 경우 pEVR을 보이는 경우 24주에 다시 혈청 바이러스 농도를 측정할 것을 권고하고 있으며, 24주에도 음전되지 않는 경우 치료를 종료하고 음전되는 경우 치료를 72주로 연장할 것을 권고한다[1,16]. 그러나 우리나라의 경우 아직 연구자료가 부족하기 때문에 만성HCV유전자 1형 환자에서 연장치료는 치료 중 바이러스 반응뿐 아니라 치료 전 환자 특성, 치료 부작용, 환자의 순응도 및 사회 경제적 측면을 고려하여 신중히 선택하여야 하겠다.

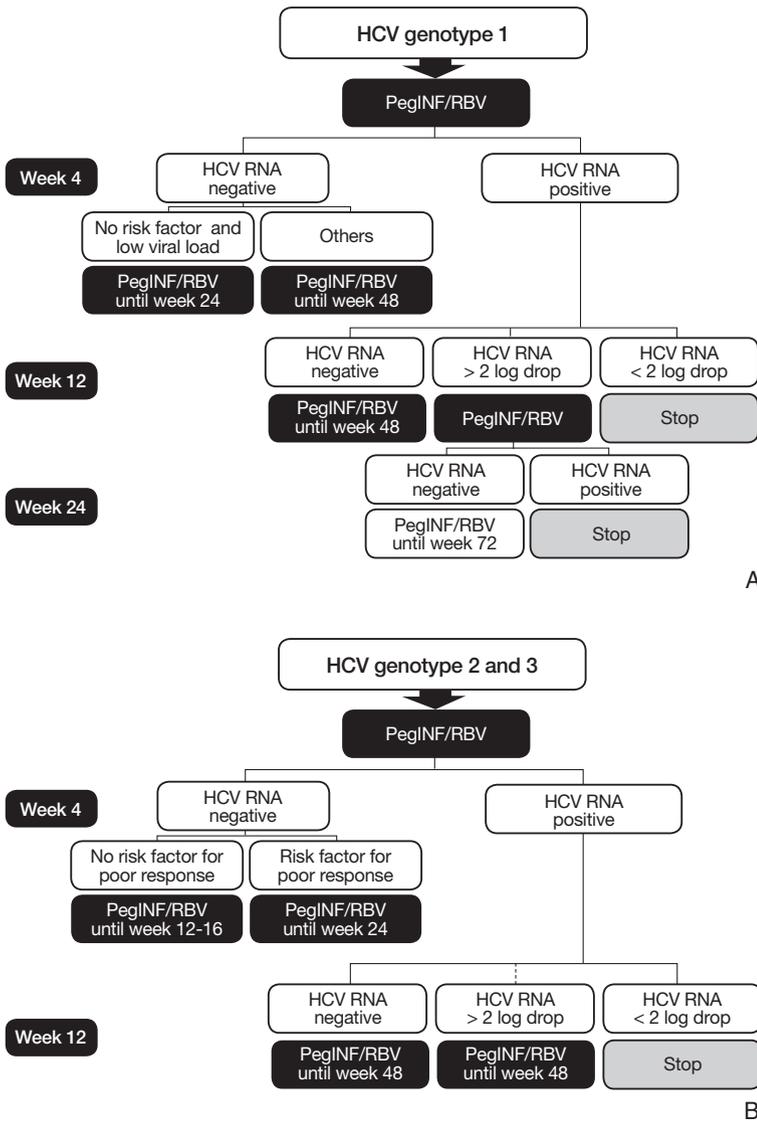
유전자 2, 3형의 경우 유럽의 경우 12주에 바이러스가 음전되지 않은 경우(pEVR) 48주 연장치료를 권고하고 있다 [8]. 또한 유전자 2, 3형인 경우에도 12주에 바이러스농도가 치료 전과 비교하여 2 log₁₀ 이상 감소하지 않는 경우는 유전자 1형과 같이 치료중지를 권고하고 있다(Figure 1) [8]. 그러나 유전자 2, 3형에서의 연장치료에 대하여서는 연구결과가 매우 제한적이며 국내자료도 부족한 현실이다.

새로운 항바이러스 Direct Acting Antiviral Agent

최근 HCV의 증식과정과 생활사가 밝혀지면서 바이러스의 증식에 필수적인 단백질을 표적으로 하는 약물이 개발되었다. 이중 가장 많은 임상자료를 가지고 있는 것은 NS3/4 protease inhibitor인 telaprevir와 bocoprevir이다. 이미 telaprevir와 bocoprevir는 미국과 유럽에서 유전자 1형의 만성C형간염 치료제로 승인을 받았다. 그 외에도 RNA polymerase inhibitor, NS5A inhibitor, cyclophilin inhibitor 등이 임상시험을 진행 중에 있다. 이러한 다양한 direct acting antiviral agent (DAA) 제제들은 페그인터페론과 리바비린에 추가하는 3제 요법을 넘어서 부작용이 많은 인터페론을 뺀 다양한 DAA조합을 통하여 향후 인터페론을 포함하지 않은 새로운 interferon free regimen의 가능성에 대하여도 임상연구를 진행하고 있다.

1. 유전자 1형에서 Telaprevir의 치료성적

Telaprevir는 1,088명을 대상으로 임상 3상(ADVANCE) 연구에서 초기 12주간의 telaprevir는 대조군과 비교하였



A

B

Figure 1. Proposed European Association Study for Liver for response guided therapy in HCV hepatitis. (A) Algorithm of genotype 1 can apply also to genotype 4. (B) Algorithm of genotype 2 and 3 can apply also to genotypes 5 and 6. Risk factor stands for low viral load (400,000-800,000 IU/mL), advanced fibrosis, and insulin resistance. The dotted lines indicate weak evidence. HCV, hepatitis C virus; PegINF, pegylated interferon; RBV, ribavirin.

을 때 의미 있는 SVR의 증가를 관찰하였다(75% vs. 44%, $P < 0.0001$) [17]. 또한 다른 3상 연구인 ILLUMINATE 연구에서 eRVR이 달성되는 경우는 24주 단축치료에서 92%의 SVR을 보였다[18]. 이 연구에서 초기 12주 동안 telaprevir

를 사용하는 경우 60%에 이르는 eRVR을 보였다. 이전 페그인터페론과 리바비린 병용치료에 실패한 652명을 대상으로 시행한 3상 연구(REALIZE)에서 12주간의 telaprevir는 이전 표준치료에 전혀 반응이 없었던 경우(31% vs. 5%)와 부분반응이 있었던 경우(57% vs. 15%) 모두에서 의미 있는 개선이 있어 telaprevir는 C형간염 초치료 환자와 이전 치료에 실패한 환자 모두에서 높은 치료성공률을 보여 주었다[19]. 최근 미국 National Hepatitis C Program Office에서 만성C형간염 치료 권고안에서 유전자 1형의 경우 초치료 방법으로 기존의 페그인터페론, 리바비린과 함께 telaprevir 또는 boceprevir를 포함하는 3제 치료를 표준치료로 권고하고 있다(Figure 2) [10].

2. 유전자 1형에서 Boceprevir의 치료성적

다른 DAA제제인 boceprevir의 경우 만성C형간염 유전자 1형 초치료 환자 1,097명을 대상으로 페그인터페론과 리바비린 병용치료와 boceprevir를 추가한 3제 요법의 비교연구(SPLINT-2 study)에서 boceprevir 24주 및 44주 치료군의 SVR은 각각 66%와 67%로 표준치료 40%에 비하여 의미 있게 높았다[20]. 동시에 만성 C형간염 표준치료에 실패하였던 환자를 대상으로 boceprevir의 재치료 성적을 보고한 RESPOND-2 연구에서 boceprevir를 추가한 경우 SVR이 66%로 페그인터페론과 ribavirin 병합요법군 21%에 비하여 높았다[21]. Boceprevir를 사용하는 경우 telaprevir와는 다르게 먼저 페그인터페론과 리바비린을 4주

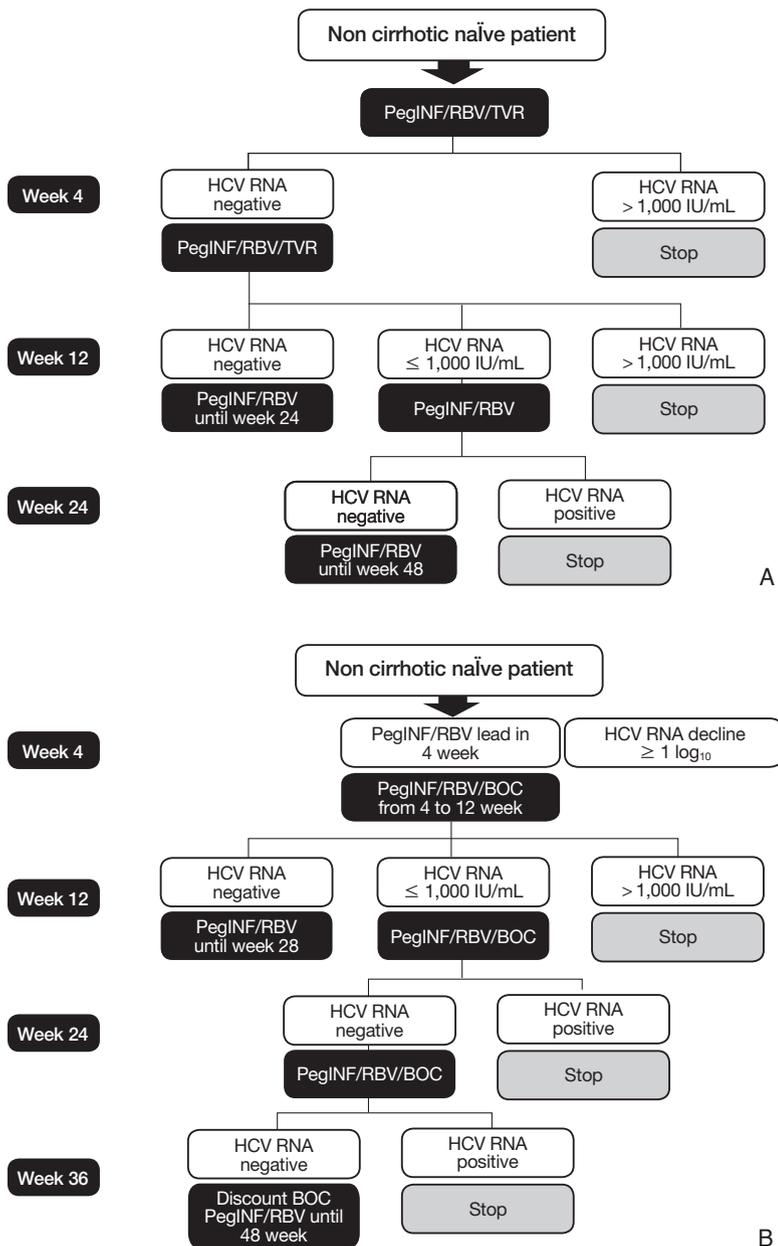


Figure 2. Proposed National Hepatitis C Program Office recommendations for direct acting antiviral agents combined triple treatment algorithm. (A) Telaprevir algorithm for genotype 1 patients. (B) Boceprevir algorithm for genotype 1 patients. HCV, hepatitis C virus; PegINF, pegylated interferon; RBV, ribavirin; TVR, telaprevir; BOC, boceprevir.

간을 다르게 사용하는 것을 권고하고 있다. 기존의 미국 National Hepatitis C Program Office에서 제시하는 권고사항은 아래와 같다[10].

3. 새로운 약물의 과제

앞서 언급한 바와 같이 boceprevir와 telaprevir는 매우 좋은 임상결과를 보여 주고 있지만 아직 해결되지 못한 과제들이 남아있다. 첫째, 새로운 DAA를 포함하는 새로운 3제 요법에도 치료에 실패하는 경우가 여전히 존재한다. 둘째, 새로운 3제 치료에 따라 빈혈, 피부병변 등과 같은 부작용의 빈도가 더 높아졌다. Boceprevir는 골수억제에 의한 빈혈이 50%에서 발생되며 페그인터페론 및 리바비린 표준치료 30%에 비하여 높은 빈도로 관찰되었다. Telaprevir의 경우 피부발진과 빈혈이 가장 주된 부작용으로 나타났다. 또한 telaprevir와 관련하여 3명의 Stevens-Johnson syndrome이 보고되었으며 11명의 drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms syndrome이 보고되었다[22]. 마지막으로 현재 미국과 유럽에서 승인된 두 개의 DAA약물은 모두 CYP450 3A 효소 활성에 영향을 미쳐 고지혈증약물, 피임약, 우울증약물 및 고혈압약물들과의 상호작용이 발생하게 되어 사용시 약물상호작용에 대하여 주의가 필요하다[23].

결론

간 사용한 이후에 boceprevir를 사용한다. 이후 boceprevir와 telaprevir 모두 치료반응에 따라 Figure 2와 같이 사용기

현재 우리나라에서의 만성C형간염의 표준치료는 유전자형에 따라 24주 또는 48주의 페그인터페론과 리바비린 병용

치료이다. 우리나라의 경우 외국과 비교하여 만성C형간염의 치료성공률이 70% 정도로 매우 높다. 최근에는 환자마다 치료반응에 따른 RGT 개념의 등장으로 환자의 반응에 따라 맞춤형 치료를 통하여 치료반응이 좋은 환자의 경우 불필요한 치료기간을 단축하고 치료성공률이 낮을 것으로 예상되는 환자에 대하여서는 치료기간 조절을 통하여 치료성공률을 높이고자 하는 노력들이 시도되고 있다. 또한 2011년 중반 이후 새롭게 승인된 HCV 증식에 직접적으로 작용하는 새로운 약물의 개발은 만성C형간염의 치료성공률을 획기적으로 높이고, 이전 치료에 실패하였던 환자들에게도 좋은 성적을 보여 향후 만성C형간염 치료에 새로운 패러다임을 제시하고 있다. 최근 영국의 경우 기존의 페그인터페론과 리바비린의 표준치료를 4주간 시행하고 RVR이 유도되지 않은 경우 telaprevir 또는 boceprevir을 추가하는 변형된 권고사항을 제시하고 있다[24].

아직 우리나라에서 만성C형간염의 치료에 있어 RGT의 적용과 telaprevir와 boceprevir 등과 같은 새로운 약물에 대한 진료지침이 제시되지 않았지만 향후 국내 진료지침에도 일정 정도 반영될 것으로 기대된다. 최근 몇 년간 만성C형간염 치료의 발전에 따라 우리나라에서도 새로운 만성C형간염 치료에 대한 권고사항이 나올 것으로 기대한다.

핵심용어: 만성C형간염; 진료지침; 유전자형

REFERENCES

- 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.
- Lee DS, Park SY, Lee HS, Choi SY, Jung DW, Shon HS, Shon JW, Park JH, Kim SW, Jung IK, Jung MK, Chun SW, Cho CM, Kwon YO, Kim SK, Choi YH, Tak WY. Outcome of combination therapy of pegylated interferon with ribavirin in chronic hepatitis C: single center study. *Korean J Hepatol* 2009;15(3s):S134.
- Kim HI, Kim SK, Kim YS, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Mun JH, Kim HS, Lee MS, Kim BS. Efficacy of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C patients. *Korean J Hepatol* 2010;16(3s):S223.
- Kim JI, Kim SH, Lee BS, Lee HY, Lee TH, Kang YW, Lee HY, Kim AN, Yang HW, Kim YS, Nam SW, Park BC, Chai HB, Kim SB, Song IH, Park JY, Kim HS. The effect of peginterferon plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C living in Daejeon and Chungcheong. *Korean J Hepatol* 2008;14(3s):S131.
- Park SH, Park CK, Lee JW, Kim YS, Jung SH, Kim YS, Kim JH, Hwang SK, Lim KS, Lim HJ, Lee CK, Jung JY, Cho SW, Lee JS, Park YM, Chang JW, Yang JM, Shon JH. 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. *Korean J Hepatol* 2010;16(3s):S58.
- Ruiz-Extremera A, Munnoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, de Rueda PM, Quiles-Perez R, Gila-Medina A, Casado J, Belen Martin A, Sanjuan-Nunez L, Carazo A, Pavon EJ, Ocete-Hita E, Leon J, Salmeron J. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011; 53:1830-1838.
- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55: 1350-1359.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
- Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A; Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2012;107:669-689.
- Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43-50.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S; ACCELERATE Investigators. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357:124-134.
- Song YJ, Lee YJ, Choi BJ, Choi SB, Kim JH, Jung EU, Lee SH, Kim JH, Choi JS, Ji SR, Sul SY. Tailored therapy for treatment-naive chronic hepatitis C with pegylated interferon- and ribavirin: real practice experience. *Korean J Hepatol* 2010;16(3s):S57.
- Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72

- weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-1694.
15. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Martinez-Bauer E, Perez R, Testillano M, Planas R, Sola R, Garcia-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Munoz-Sanchez M, Moreno-Otero R; TeraViC-4 Study Group. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-460.
 16. Teoh NC, Farrell GC, Chan HL. Individualisation of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1206-1216.
 17. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
 18. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
 19. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428.
 20. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364: 1195-1206.
 21. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364: 1207-1217.
 22. Dupin N, Mallet V, Carlotti A, Vallet-Pichard A, Pol S. Severe skin rash in case of readministration of telaprevir in a patient who previously experienced a non severe rash. *Hepatology* 2012;55:2042-2043.
 23. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620-1628.
 24. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Mills PR, Mutimer DJ, Ryder SD, Dillon JF. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:647-662.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 만성 C형간염의 최신치료경향인 바이러스타치로반응에 따른 맞춤치료와 새로운 치료제에 대하여 잘 기술하고 있다. 필자가 밝힌 대로 현재의 표준치료는 페그인터페론과 리바비린 병용요법이나 바이러스타치로반응에 따라 치료성적이 기대에 미치지 못하고 부작용으로 인하여 치료가 쉽지 않는 경우가 흔하다. 바이러스타치로반응에 따른 맞춤치료는 치료반응에 따라 치료기간을 조절하는 방법으로 치료효과는 최대한 높이고 부작용은 최소한으로 줄일 수 있어, 이미 많은 진료가이드 라인에서 채택이 되고 있다. 새로운 약제들은 기존의 치료에 효과가 없던 환자들에서도 좋은 성적이 보고되고 있으며, 현재 임상시험이 진행되고 있는 약제들은 더 나은 성적을 발표하고 있어, 앞으로의 만성 C형간염의 치료전망을 밝게 하고 있다. 그러나 이러한 약제들을 국내에서 사용할 수 있을 때 까지는 시간이 필요하여, 맞춤치료의 임상적 적용이 중요한 시점이라 할 수 있겠다.

[정리: 편집위원회]